



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

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**DÜşÜK OVER REZERVİ OLAN HASTALARDA
ANTAGONİST-450, MİKRODOZ FLARE, KLOMİFEN
SİTRAT+GONADOTROPİN+ANTAGONİST TEDAVİ
PROTOKOLLERİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Osman Sertaç SADE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018



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

**DÜşÜK OVER REZERVİ OLAN HASTALARDA
ANTAGONİST-450, MİKRODOZ FLARE, KLOMİFEN
SİTRAT+GONADOTROPİN+ANTAGONİST TEDAVİ
PROTOKOLLERİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Osman Sertaç Sade

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Enis zkaya

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL -2018

TEŞEKKÜR

Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aldığım uzmanlık eğitimim süresince desteklerinden dolayı Başhekim Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Desteklerinden ötürü değerli tez danışmanım Doç. Dr. Enis Özkaya'ya,

Tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mustafa Eroğlu'na,

Bilgi birikimleri ve öğretileri ile bizlere örnek olan, sabırla deneyimlerini bizlere aktaran saygı değer Prof. Dr. Ateş Karateke, Prof. Dr. Murat Api, Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak, Doç. Dr. Oya Demirci, Doç. Dr. Murat Muhçu'ya,

Tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen başta ÜYTE sorumlusu Doç. Dr. Tayfun Kutlu, Doç. Dr. Ebru Çöğendez, Op. Dr. İlhan Şanverdi, Uzm. Dr. Emre Bilgiç ve tüm ÜYTE hekim, hemşire ve personel kadrosuna,

Dört yıllık asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini hissettiğim Op. Dr. Çetin Kılıççı, Op. Dr. Habibe Ayvacı, Op. Dr. Erdal Eskiçırak, Op. Dr. Erbil Çakar, Op. Dr. Nazan Tarhan, Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş, Op. Dr. İlter Yenidede, Op. Dr. Çiğdem Yayla Abide'ye,

En zor dönemlerimde bile emeğiyle ilgisiyle beni yalnız bırakmayan dostum Op. Dr. Muhammet Atay Özten'e,

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Ekip ruhu içinde çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm hastane çalışanlarına,

Beni bugünlere getiren çok sevgili annem, babam, ablama

Son olarak varlığıyla beni mutlu eden, biricik eşim Dr. Ayşe Gökçen Sade'ye sonsuz teşekkürler.

Dr. Osman Sertaç Sade

İstanbul 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. OVARYAN SİKLUS VE OVULASYON FİZYOLOJİSİ	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Foliküler Faz	5
2.1.3. Dominant folikül seçimi	6
2.1.4. Ovulasyon Fizyolojisi	7
2.1.5. Luteal Faz.....	8
2.2. İNFERTİLİTE	9
2.2.1. İnfertilite Nedenleri	10
2.3. KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON	18
2.3.1. Uzun Protokoller	19
2.3.2. Kısa Protokoller.....	24
2.3.3. Klomifen sitrat ve Gonadotropin	29
2.3.4. Tedavide Monitörizasyon	30
2.3.5. Ovulasyonun Tetiklenmesi	31

2.3.6. Folikül Aspirasyonu	32
2.3.7. Luteal Faz Desteği	34
2.3.8. KOH Komplikasyonları	35
2.4. DÜŞÜK OVARYAN REZERVİ OLAN HASTALARDA TEDAVİ	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	42
3.2. Tedavi Protokollerinin Uygulanışı	42
3.2.1. Mikrodóz flare grubu	42
3.2.2. Klomifen sitrat + GnRH Antagonist grubu	42
3.2.3. GnRH Antagonist grubu	43
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	63
KAYNAKLAR.....	64
EK BELGELER	75

ÖZET

AMAÇ: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokollerinin birbirlerine göre üstünlükleri sadece gebelik başarısı değil aynı zamanda uygulama kolaylığı, süre ve maliyet açısından da değerlendirilmektedir. Biz de çalışmamızda retrospektif olarak DOR tanılı ICSI yapılan hastalarda antagonist-450, mikrod doz flare ve klomifen sitrat+gonadotropin+antagonist protokollerinin başarı sonuçlarını, süre ve maliyet açısından karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Hastanesi Tüp Bebek Birimi Arşivi'nden Mart 2012 ile Ağustos 2017 tarihleri arasındaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. ICSI uygulanan 24-47 yaş arası düşük over rezervi olan 178 olgunun dosyaları tarandı. Demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve tedavi sonuçları kaydedildi.

Uygulanmış olan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon tipine göre, “Antagonist + Gonadotropin 450 protokol, Gonadotropin 450 + Mikrod doz Agonist protokol ve Klomifen sitrat + Gonadotropin 300 + Antagonist protokol” olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup arasında siklus iptali, hCG günü endometrial kalınlık ve hCG günü bakılan östrojen seviyesi, toplanan toplam oosit sayısı, M1 ve M2 oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayı ve gradeleri, implantasyon oranları (β -hCG sonucuna göre) ve maliyet analizleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen 178 olgudan 107'sine gonadotropin 450IU + GnRH antagonist(ANT450) protokolü, 22'sine klomifen sitrat(100mg/gün) + gonadotropin (300 IU) + GnRH antagonist(CC) protokolü, 49'una gonadotropin 450 IU + Mikrod doz GnRH analog(MD) protokolü uygulanmıştı.

KOH protokollerimizde kullanılan toplam gonadotropin doz ortalamasının gruplar arasındaki dağılıma göre en az CC grubunda kullanıldığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.05$)

İndüksiyon süresi açısından ANT450 grubunda diğer gruplara göre indüksiyon süresinin kısa olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı.($p<0.05$)

Tüm hastalara bakarak gruplar arasında β -hCG pozitiflik oranlarında (implantasyon oranı) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)

Maliyet analizleri protokol grupları arasında ve gebelik başına düşen maliyet olarak iki ayrı şekilde değerlendirildi. CC grubunda maliyet en düşük saptanırken, gebelik başına düşen maliyet hesabında MD protokolüyle elde edilen gebelik başına düşen maliyet en düşük saptandı.

SONUÇ: Ovulasyon indüksiyonlarında hangi yöntemin daha başarılı olduğuna karar verebilmek için hasta seçimi kriterlerinin, tedavi protokollerinin, uygulanacak indüksiyon protokolü yanında ek medikal desteğin, bu işlemlerin yapıldığı klinik koşullarının analizi ile birlikte çok daha yüksek katılımı oluşturulacak bağımsız büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu, Düşük Over Rezervi, Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon, Stimülasyon Protokolleri, Protokol Maliyetleri

ABSTRACT

OBJECTIVES: The superiority of controlled ovarian hyperstimulation protocols compared to each other is evaluated not only in terms of pregnancy success but also in terms of ease of application, duration and cost. In our study, we compared retrospectively the results of antagonist-450, microdose flame and clomiphene citrate + gonadotropin + antagonist protocols in terms of duration and cost in patients who underwent ICSI with DOR.

MATERIALS AND METHODS: In this study, the data between March 2012 and August 2017 of Zeynep Kâmil Hospital IVF Central Archives were evaluated retrospectively. 178 cases with DOR who underwent ICSI and applied between the ages of 24-47 were scanned. Demographic characteristics, laboratory results and treatment outcomes were recorded.

Patients were divided into 3 groups as "Antagonist + Gonadotropin 450 protocol, Gonadotropin 450 + Microdose Agonist protocol and Clomiphene citrate + Gonadotropin 300 + Antagonist protocol" according to the controlled ovarian hyperstimulation type applied. The number of oocytes collected, number of M1 and M2 oocytes, number and grades of transferred embryo, implantation rates (according to β -hCG result) and cost of protocols analysis were compared between these 3 groups.

RESULTS: Of the 178 cases included in our study, 107 were treated with gonadotropin 450IU + GnRH antagonist (ANT450) protocol, 22 with clomiphene citrate (100mg / day) + gonadotropin (300IU) + GnRH antagonist (CC) 49 with gonadotropin 450 IU + Microdose GnRH analogue (MD) protocol.

The mean total gonadotropin dose used in the KOH protocols was found to be lowest in the CC group according to the distribution among the groups and statistically significant ($p < 0.05$)

The duration of induction was shorter in ANT450 group than other groups and statistically significant($p<0.05$). There was no statistically significant difference between groups in terms of β -hCG positivity (implantation rate) ($p>0.05$).

Cost analyzes were evaluated in two different ways between protocol groups and cost per pregnancy. The cost of CC group was lowest. ($p<0,04$) Estimated cost per pregnancy was the lowest cost per pregnancy obtained with the MD protocol.

CONCLUSION: In order to decide which method is more successful in ovulation induction, patient selection criteria, treatment protocols, additional medical supports and the clinical conditions need to be analyzed, and be supported with independent large studies.

Keywords: Intracytoplasmic Sperm Injections, Poor Ovarian Reserve, Controlled Ovarian Hyperstimulation, Stimulation Protocols, Cost of Stimulation Protocols

KISALTMALAR

AMH	: Anti-Müllerian Hormon
BBT	: “Basal Body Temperature”
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nöroprotektif Faktör
BMI	: “Body Mass Index”
BMP	: “Bone Morphogenic Protein”
CC	: Klomifen Sitrat
DOR	: Düşük Over Rezervi
E2	: Östradiol
ER	: Östrojen Reseptörü
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GDF9	: “Growth Differentiation Factor”
GF	: “Growth Factor”
GnRH	: “Gonadotropin-releasing Hormone”
HCG	: “Human Chorionic Gonadotropin”
HLA	: “Human Leukocyte Antigen”
HMG	: “Human Menapausal Gonadotropin”
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IGF	: “Insulin-like Growth Factor”
IGFBP	: “Insulin-like Growth Factor Binding Protein”
IL	: Interlökin
IVF	: In Vitro Fertilization
KOH	: Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
LH	: “Luteinizing Hormone”

M1	: Metafaz 1
M2	: Metafaz 2
MD	: Mikrodoz Flare
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NT3	: Nörotropin 3
OHSS	: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu
OKS	: Oral Kontraseptif
OMI	: Oocyte Maturation Inhibitor
OPU	: Oocyte Pick Up
P	: Progesteron
PCOS	: Polycystic Over Syndrome
PG	: Prostoglandin
PID	: “Pelvic Inflammatory Disease”
POF	: “Premature Ovarian Failure”
POR	: “Poor Ovarian Response”
RIA	: Rahim İçi Araç
SD	: Standart Deviasyon (Sapma)
SHBG	: “Sex Hormon Binding Globulin”
TGF	: “Transforming Growth Factor”
TSH	: Troid Stimülan Hormon
USG	: Ultrasonografi
ÜYTE	: Üremeye Yardımcı Tedavi
VEGF	: “Vascular Endotelial Growth Factor”
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: “World Health Organisation”
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLÖLAR

Tablo-1 GnRH analogu doz şemaları.....	21
Tablo-2 Ovulasyonun tetiklenmesi amacı ile GnRH analogu kullanımı.....	32
Tablo-3 Çalışmamızdaki Hastaların Demografik ve Laboratuvar Veri Analizleri.....	45
Tablo-4 Yaş ve İnfertilite Sürelerine Göre Protokol Dağılımı ve Analizi.....	46
Tablo-5 FSH, e2, AMH, Antral Folikül Sayısı Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi.....	47
Tablo-6 Gonadotropin Başlama Dozu, Toplam Dozu ve İndüksiyon Süresi Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi.....	48
Tablo-7 hCG Günü Endometrial Kalınlık ve Estradiol(e2) Değeri Protokollere Dağılımı ve Analizi.....	49
Tablo-8 Toplanan Oosit Sayısı, M1 Oosit, M2 Oosit, GV Oosit Sayılarının Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi.....	50
Tablo-9 β -hCG Sonucunun Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi.....	51
Tablo-10 Siklus İptali Olan Vakaların Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi...	52
Tablo-11 Embriyo Transferi Yapılan Hastalar Arasında β -hCG Sonucunun Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi.....	53
Tablo-12 Protokoller Arası Maliyet Analizi.....	54
Tablo-13 Gebelik Başına Düşen Maliyet Tablosu.....	54

ŞEKİLLER

Şekil-1- Uzun, Kısa ve Stop Agonist Protokolleri.....	23
Şekil-2- Mikrodoz Protokolü.....	26
Şekil-3- Antagonist Protokolü.....	29



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, en az bir yıl süreyle korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesidir. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık %85-90'ında ilk bir yıl içerisinde, korunmasız ilişkiyle gebelik gerçekleşmektedir. Dolayısı ile infertilite, çiftlerin %10-15' ini etkileyen ve 20-45 yaş arasındaki insanlar arasında en sık görülen hastalıklardan biridir(1).

İnfertilitenin nedenleri, ovulatuvar disfonksiyon, uterin anomaliler, tubal tıkanıklıklar, peritoneal ya da servikal faktörler, erkeğe bağlı faktörler olabilir. Her hastada infertilite nedenine bağlı olarak farklı prosedürler izlense de temel amaç sağlıklı, yeterli sayıda oosit, kaliteli sperm ve gebeliğin devamlılığını sağlayabilecek in vivo çevre elde etmektir.

Oosit elde etmek için uygulanan kontrollü ovaryan hiperstimülasyonlarda, overlerin ekzojen uyarıya karşı verdikleri cevap ovaryan yanıt olarak tanımlanabilir. Ovaryan yanıt bireyler arasında farklılıklar göstermekle birlikte aynı bireyde de farklılık gösterebilmektedir. Ovülasyon indüksiyonu ve KOH'ta amaç ideal ovaryan cevabı almaktır. En iyi embriyoları seçebilmek için yeterli sayıda embriyo elde etmek oldukça önemlidir.

Ovaryan yanıt, birçok farklı faktörden etkilenmektedir. IVF'de zayıf ovaryan yanıt, daha az oosit elde edilmesine ve dolayısı ile daha düşük gebelik oranlarına neden olur. Zayıf ovaryan yanıt nedeni ile siklus iptali, hem klinisyen hem de hasta için oldukça güç bir durumdur.

Yaşlı bireyler ve bazal FSH seviyeleri artmış bireyler, azalmış ovaryan rezervleri nedeniyle indüksiyona zayıf yanıt veren hastalardır. Bununla beraber belirgin bir neden olmaksızın IVF'de zayıf yanıt veren genç hastalara da rastlanmaktadır. Normal ovaryan rezervi olup gonadotropine düşük yanıt veren bireyler de olabilmektedir. Ekzojen FSH metabolizmasındaki değişiklikler, değişken ovaryan yanıtta sorumlu olabilir. Bu nedenle yaş, zayıf prognozlu

vakaları tanımlamak için kümülatif gebeliğin tek öngörü faktörü olarak tanımlanamaz(2).

Kötü yanıt tanımlaması, ileri kadın yaşı varlığı, stimülasyon öncesi klinik değerlendirmede tespit edilen anormal over rezervi testleri sonuçları, kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) sonucu gelişen follikül sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve elde edilen oosit sayısına dayandırılmaktadır(3).

Yardımla üreme tekniklerinin uygulandığı populasyonun %10'unu oluşturan kötü yanıtlı hastalar, kontrollü over hiperstimülasyonuna yetersiz yanıt, yüksek oranda siklus iptalleri ve düşük gebelik oranları ile karakterize olup genel in vitro fertilizasyon (IVF) başarı oranlarına ve maliyet etkinliğe olumsuz etkide bulunarak klinikte ümit kırıcı sonuçlara yol açmaktadır(4). İdeal KOH protokolleri arama, kullanılan gonadotropin dozlarını arttırma, farklı gonadotropin preparatlarını deneme, tedavi sikluslarına büyüme hormonu ekleme, mikrod doz flare up veya stop GnRH agonist gibi tedavi alternatiflerini uygulama, CC-HMG kombinasyonlarını deneme, doğal sikluslara dönüş gibi girişimlerle bu hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır(3,5,6). Kötü yanıtlı hastaların yönetiminde farklı KOH protokolleri tercih edilmektedir. IVF tedavisi sırasında meydana gelen prematür LH yükselmelerini önlemeye yönelik GnRH agonistlerinin ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslar söz konusudur(7). Prematür LH artışlarını önleme amacıyla GnRH analoglarının kullanıldığı sikluslarda meydana gelen ekstra ovarian supresyonu engellemek için ise GnRH analog dozunu ve kullanım süresini azaltmaya yönelik girişimler öne sürülmüştür (mikrod doz GnRH analog flare up protokolü)(8). GnRH analoglarının bu şekilde mini dozda kullanılmasının bile over fonksiyonlarının kuvvetli supresyonuna, daha başarılı klinik sonuçlar elde etmeksizin uzamış sikluslara ve artmış tedavi masraflarına yol açtığı, analogların over reseptörlerine bağlanarak olası bir olumsuz etkiye neden olduğu bildirilmiştir(4). Son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan GnRH antagonistleri ise tedaviye geç folliküler fazda eklenerek hem prematür LH artışlarını engeller hem de azalmış over rezervi olan hastalarda kritik bir periyod olan erken folliküler fazda, supresyona yol açmadan, kötü yanıtlı olgularda GnRH analoglarına bir tedavi alternatifi oluşturur(8,9).

Klomifen sitrat(CC), IVF tedavisi sırasında hafif ovaryan stimölasyon protokolünde uygulanan ilk ilaçtır. Klinik olarak, hafif KOH protokolü genellikle CC ile tek başına uygulanır veya GnRH antagonisti ve gonadotropin ile kombine edilir. Normal yanıtlı hastalarda ve PKOS hastalarında CC'nin etkinliği araştırılmıştır. İki meta-analiz raporunda, konvansiyonel KOH ve hafif KOH (CC) protokollerinin benzer gebelik sonuçları elde ettiğini ve ikinci protokolün hem toplam gonadotropin kullanımını hem de maliyetleri önemli oranda azaltabileceğini göstermiştir(10).

Östrojene yapısal benzerliği CC'nin reproduktif sistem boyunca östrojen reseptörlerine (ER) bağlanmasını sağlar. Bununla birlikte, östrojenin aksine, CC, nükleer ER'yi uzun süre bağlar ve sonuç olarak, östrojenin normal metabolizmasına etki ederek ER konsantrasyonlarını tüketir. İlaçların ovulasyon indüksiyonundaki etkinliği, hipotalamik seviyedeki eylemlere atfedilebilir. Hipotalamik ER'nin tükenmesi dolaşımdaki östrojen seviyelerinin doğru şekilde yorumlanmasını engeller. Düşük östrojen geribildirim, pulsatil hipotalamik gonadotropin salgın hormonu (GnRH) sekresyonunu uyarır ve ovaryan folliküler aktiviteyi yönlendirir. Ovulatuvar kadınlarda, CC tedavisi GnRH pulsatilitate frekansını artırır(11).

Kötü ovaryan yanıt, Bologna ESHRE konsensusu ile belirtilen üç kriterden ikisini sağlayan hastalarla tanımlanmaktadır. Bu kriterler;

1. İleri anne yaşı veya POR için risk faktörlerinden herhangi birinin olması
2. Önceki kötü ovaryan cevap (geleneksel stimölasyon protokollerinde ≤ 3 oosit olması)
3. Anormal ovaryan rezerv testi (Antral folikül sayısı 5-7'den az olması, AMH<0.5-1.1)

Ancak bu durumda tanıma dahil edilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması veya 1 tane ovaryan siklusa girmiş olması gerekmektedir. Bu da düşük ovaryan rezervli ve hiçbir zaman YÜT almamış genç kadınların Bologna kriterlerini karşılanmamasına neden olmaktadır. Düşük over rezervi tanısı için

1. POR için herhangi bir risk faktörü bulunması
Ve / veya
2. Anormal ovaryan rezerv testi (antral folikül sayısı $<5-7$ veya AMH $<0.5-1.1$ kriterleri gereksinimi doğmuş ve hasta tanılması yaparken bu kriterler kullanılmıştır.

Biz bu çalışmada, düşük over rezervi olan infertil kadınlarda kullanılan GnRH agonist mikrodaz flare up, GnRH antagonist ve Klomifen sitrat-GnRH antagonist protokollerini etkinlik ve maliyet açısından karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVARYAN SİKLUS VE OVULASYON FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Tanım

Normal menstrual siklus, hipofizer ve gonadal hormonların aktivatör ve inhibitör etkenleri ile sıkıca denetlenen, yüzbinlerce primordial oosit içinden tek bir matür oositin seçilmesinin hedeflendiği bir süreçtir.

Ortalama menstrual siklus 24 ile 38 gün arasında sürmektedir. Menstrasyonun ilk günü siklusun ilk günü kabul edilir ve kabaca foliküler ve luteal faz olmak üzere ikiye ayrılabilir. Foliküler faz mens ile başlar, LH pikine kadar devam eder ve ortalama 14 ile 21 gün arasında sürmektedir. Luteal faz ise LH piki ile başlar, mensin ilk günü son erer ve 14 günde tamamlanır(12).

2.1.2. Foliküler Faz

İnsan overinde foliküler fazın amacı ovulasyonun gerçekleşeceği folikülü preantral, antral ve preovulatar aşamalardan geçirerek olgunlaştırmaktır.

Ovule olacak folikül siklusun ilk birkaç gününde belirlenmektedir. Preovulatar konuma gelebilmek için gereken süre yaklaşık 85 gündür ve bu sürenin büyük kısmı hormonal regülasyondan bağımsızdır. Foliküler gelişimin ilk görülebilen belirtisi oosit boyutunda artma ve granüloza hücrelerinin kuboidal şekle dönüşmesidir. Primordial folikülün gelişimi birçok etken tarafında denetlenmektedir. Transforme edici büyüme faktörü β ailesinden aktivinler ve kemik morfogenezik proteinler (BMP) foliküler gelişimi uyarırken, inhibitörler ve anti-Müllerian hormon (AMH) inhibe etmektedir. Nörotropin ailesinden sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nöroprotektif faktör (BDNF) ve nörotropin

3 (NT3)'ün granüloza hücrelerinde folikül stimulan hormon(FSH) reseptörlerini arttırdığı gösterilmiştir(12).

Granüloza hücrelerinin çoğalması ile primordial folikül, primer foliküle dönüşmektedir. Granüloza tabakası bazal lamina ile stromal hücrelerden ayrılır. Stromal hücreler de teka interna ve eksternaya farklılaşır. Folikül büyümeye devam ettikçe oositin etrafı zona pelucida adı verilen bir zarla çevrilir ve preantral folikül haline gelir. Preantral evreye gelene kadar granüloza hücrelerinde FSH reseptörleri bulunmamaktadır.

Erken foliküler fazda östrojen ve progesteron düzeyleri düşük olduğundan gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınım frekansı artmakta ve FSH salınımını sağlamaktadır. FSH ise granüloza hücrelerine etki ederek östrojen salınımını artırmaktadır. Artan östrojen ve FSH sinerjik etki ile granüloza hücrelerinde mitotik aktiviteyi ve FSH reseptör sayısını artırır. Granüloza hücrelerinin arasına sıvı birikimi olması ile antral folikül haline gelir. Preantral ve antral foliküllerde LH reseptörleri sadece teka hücrelerinde, FSH reseptörleri de sadece granüloza hücrelerinde bulunmaktadır. LH uyarısı ile teka hücrelerinde androjen sentezi olmakta, bu androjenler granüloza hücrelerine geçerek FSH etkisi ile östrojene dönüşmektedirler (İki hücre-İki gonadotropin sistemi). FSH varlığında folikül sıvısındaki ana madde östrojendir. Normalde midsiklusa kadar folikül sıvısında LH bulunmaz. LH erken olarak artarsa granüloza hücrelerinde mitotik aktivite azalmakta, androjen üretimi artmakta ve folikülde dejeneratif değişiklikler olmaktadır. Yüksek östrojen ve düşük androjen içeren foliküllerin sağlıklı oosit barındırma ihtimali en yüksektir.

2.1.3. Dominant folikül seçimi

Östrojenin baskın olduğu folikül ovulasyonu sağlayacak olan dominant foliküle ilerlemekte ve istisnalar dışında her siklusta bunu bir folikül başarabilmektedir. Artan östrojen miktarı dominant folikülde FSH reseptör sayısını ve reseptör duyarlılığını artırmakta, granüloza hücrelerinden salınan inhibin B ile birlikte hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek FSH salgısını azaltmaktadır. Böylece

diğer az gelişen foliküller, FSH desteğinde azalma, androjenik mikroçevreye dönüşümde artma nedeniyle atreziye uğrayacaklardır.

Antimüllerian hormon (AMH), erken primordial foliküllerde saptanmakta küçük antral foliküllerde ise en yüksek değere ulaşmaktadır. AMH parakrin aktivite ile FSH uyarımlı folikül büyümesini inhibe etmekte, böylece küçük foliküllerin büyümesini baskımlarken dominant folikülün gelişimine izin vermektedir. Böylece AMH düzeyi büyüyen folikül sayısını göstermekte; ovarian rezervi gösteren bir parametre olarak kullanılabilmektedir. AMH düzeyleri gonadotropinlerden veya seks steroidlerden etkilenmediği için siklusun herhangi bir gününde bakılabilmektedir.

Ovulasyonun gerçekleşebilmesi ve korpus luteum oluşabilmesi için granüloza hücrelerinin LH reseptörlerine sahip olması gerekmektedir. Yüksek östrojen düzeyleri ve FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde LH reseptörleri artırılır. Folikül büyüdükçe preovulatuvar foliküle dönüşür ve östrojen üretimini artırır. Geç foliküler faz boyunca östrojen düzeyi devamlı olarak artar ve ovulasyondan yaklaşık 24-36 saat önce en üst düzeye ulaşır. LH etkisiyle granüloza hücrelerinde luteinizasyon ve progesteron yapımı başlar. Yapılan progesteron östrojenin pozitif feedback ile LH pikini sağlamasına yardımcı olur.

Dominant folikül, siklusun 8. gününde (LH pikinden 6-9 gün önce) 10 mm olarak saptanır. Günde yaklaşık 2 mm büyüyerek 20-25 mm ulaşır ve ovule olur(12).

2.1.4. Ovulasyon Fizyolojisi

Preovulatuvar folikül, östradiolün etkisi ile kendi ovulatuvar uyarısını sağlamaktadır. Yüksek düzey östradiol pozitif feedback etki yaparak LH pikine neden olur. Ovulasyon, LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra, östradiolün pik düzeylere ulaştıktan 24-34 saat sonra olmaktadır. LH piki yaklaşan ovulasyonun en güvenilir belirteci olarak görülmekte ve oosit olgunlaşmasının

tamamlanabilmesi için eşik konsantrasyonu 14-27 saat sürdürebilmesi gerekmektedir. LH artışı genellikle 48-50 saat sürmektedir.

LH ani artışı, oositteki mayozun yeniden başlamasını, granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu, progesteron üretimini, folikül rüptürü için gerekli prostoglandin ve diğer maddelerin salınımını sağlar. cAMP artışı oosit matürasyon inhibitörü(OMI) ve luteinizasyon inhibitörünün(LI) miktarını azaltır. Oosit tarafından salınan BMP ve GDF9 kumulus hücrelerinin farklılaşması ve sürdürülmesinde rol oynar. Granüloza ve teka hücrelerinden gonadotropin ani artışına yanıt olarak plazminojen aktivatörü üretmektedir. Folikül sıvısındaki plazminojen plazmine dönüşmekte, plazmin de aktif kollejenaz oluşturarak folikül duvarını yıkıma götürmektedir. Oluşan LH pikine yanıt olarak folikül sıvısında artan prostoglandin E2, F2a ve eikozanoidler ovulasyonda görev almaktadır. Prostoglandin sentezi IL-1E3 tarafından uyarılır. Bu yüzden infertil hastalara prostoglandin sentez inhibitörleri kullanmamaları önerilmelidir(12).

2.1.5. Luteal Faz

Ovulasyondan sonra granüloza hücreleri büyümeye devam eder. Lutein olarak bilinen, sarı pigment birikimi ile karakterize korpus luteum meydana gelir. LH'a cevap olarak vasküler endotelial growth faktör(VEGF) sentezlenir, korpus luteumun vaskülarisyonu artar ve ovulasyondan sonraki 8-9. günde maksimuma çıkar.

Progesteron düzeyleri, ovulasyondan sonra hızlıca artarak midluteal dönemde en yüksek düzeylere ulaşır. Granüloza hücrelerinden salınan inhibin A, geç foliküler fazda salınmaya başlayarak midluteal dönemde tepe noktasına ulaşır. Gonadotropinleri baskılayarak yeni folikül gelişimini önler. Serum leptin düzeyleri de luteal fazda en yüksek düzeylerdedir.

Oyum fertilizasyonu gerçekleşirse, salınan hCG korpus luteumun devamlılığını sağlar ve progesteron üretimi devam eder. Fertilizasyon gerçekleş-

mediği takdirde salınan PGF2a, nitrik oksit, matriks metalloproteinazları nedeniyle korpus luteum yıkılır ve ovulasyondan 9-11 gün sonra küçülmeye başlar.

Korpus luteumun gerilemesi nedeniyle dolaşımdaki östradiol, progesteron ve inhibin düzeyleri en alt seviyeye iner. İnhibin azalması ile FSH üzerindeki ve östradiol, progesteron düzeylerinin azalması ile de GnRH üzerindeki negatif feedback ortadan kalkar. Böylece luteal fazdan tekrar foliküler faza geçilmekte ve yeni menstural siklus başlamaktadır(12).

2.2. İNFERTİLİTE

İnfertilite en az bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir problemdir(13). Bir yıllık sürenin sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir(14). Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması ve sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler gebe kalma yaşının geciktirilmesine neden olmaktadır. Bu nedenlere bağlı olarak, infertilite merkezlerine başvuru oranı giderek artmaktadır(15).

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. Siklus fekunditesi insanlarda %20 civarındadır. Gebelik oranları ise; ilk 3 ayda %57, ilk 6 ayda %72, ilk 1 yıl sonunda %85, 2. yıl sonunda %93'tür.

2.2.1. İnfertilite Nedenleri

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm üretimi, reproduktif traktusta gametlerin bir araya gelebilmesi, oluşan embryonun uterin kaviteye ulaşip endometriuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamalardaki bozukluklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. WHO'nun standart tanısai protokolleri kullanarak oluşturduğu verilere göre infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörü, %30'unda erkek faktörü, %35'inde her iki faktör birden bulunmuş, %5'inde neden belirlenememiştir, %15'i gözlem sırasında gebe kalmıştır.

Fekundabiliteyi etkileyen durumlar 5 ana başlık altında toplanabilir:

1. Sağlıklı oosit üretimindeki anormallikler
2. Sperm üretimindeki anormallikler
3. Sperm, oosit ya da embryonun transportunu engelleyen reproduktif sistem anormallikleri
4. İmplantasyon aşamasındaki anormallikler (erken embriyonel gelişim ve embriyo endometrium etkileşimi)
5. Diğer nedenler (immünolojik, genetik nedenler ve açıklanamayan infertilite)

2.2.1.1. Oosit üretimindeki anormallikler:

Kadın infertilitesinin en sık nedeni olup (%27) oosit üretimi ile ilgili en sık rastlanılan durumlar anovulasyon, oligoovulasyon ve over foliküllerinin yaşlanmasıdır. Normal bir sperm, kadın genital sisteminde 3-5 gün kalabilir ve bu süre içinde oositi fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12-24 saattir(16). Ovulasyon ile birlikte fertilite azalır ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik birtakım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır.

-Hikaye: Düzenli aylık menstrüasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovulatuardır.

-Bazal vücut ısı (BBT) ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısı ovulasyondan önce 36.5°C'dan az olup, normal luteal fazda 36.5°C nin üzerine çıkar ve ısı artışı 10 gün sürer. Vücut ısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/mL olduğunda gerçekleşir. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısında 0.4-0.8°C artış izlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovulasyonla ilintilidir.

-Mid luteal progesteron ölçümü: Progesteron konsantrasyonları folliküler fazda genelde <1 ng/mL'dir. Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/mL olur. Bu artış ovulasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder ve menstrüasyondan hemen önce azalmaya başlar. 3ng/mL üzerindeki değerler ovulasyon olduğunun göstergesidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstrüasyondan bir hafta öncesidir. Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir. Ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında alınan üç ölçümün toplamının 30 ng /mL olması ya da tek bir ölçümün 10 ng/mL olması luteal faz eksikliğinin olmadığını göstergesidir(17). Mid luteal fazda 10 ng/mL olan progesteron seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24. günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir (18).

-USG: Dominant follikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovülasyonun olduğunu göstermektedir.

-LH: LH piki, 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(19–21).

-Östron-3-glukuronid: seri ölçümleri dominant follikülün büyümesinin göstergesidir.

-Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir, anovulatuvar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir. Ayrıca luteal faz progesteronu ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvazif bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır.

İnfertil kadınlarda, luteal faz eksikliğinin görülme prevalansı %5-10 civarında olup, bu oran tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksektir. GnRH pulse frekansını ve kısa hipofizer cevabı bozan ekstresek veya intrinsek birçok faktör, luteal faz defektine neden olabilir (Örn: endokrinopatiler, östrojen klirensinin azalması, SHBG seviyeleri, vs.). Histolojik tarih ve endometrial örnekleme tarihleri arasındaki fark <2 gün ise, corpus luteum fonksiyonları normaldir. Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasında >2 gün fark varsa luteal faz yetmezliğinden bahsedilebilir. Örnekleme, premenstruel dönemde yapılmalıdır(22,23). Luteal faz yetmezliği en az iki örnekleme ile teyit edilmelidir, çünkü normal ovule olan kadınlarda da sporadik olarak luteal faz defekti gerçekleşebilir.

Anovulasyon ve infertilite ile giden hastalıkların en sık görülenleri şunlardır:

WHO I hipogonadotropik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, Boş Sella Sendromu, Sheehan Sendromu, Cushing Hastalığı, akromegali vb.)

WHO II östrojenik ovülatuar disfonksiyon (Polikistik Over Sendromu(PCOS))

WHO III hipergonadotropik hipogonadizm (over yetmezliği)

WHO IV genital sistem patolojisi

WHO V hiperprolaktinematik (lezyon+)

WHO VI hiperprolaktinematik (lezyon-)

WHO VII normoprolaktinematik (lezyon+)

Vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin ölçümü anovulasyonun spesifik nedenini anlamaya yönelik tetkiklerdir. Anovulatuvar hastalıkların tedavisi ile normal çiftlerin fekunditesine yakın sonuçlar alınabilir (%15-%20).

2.2.1.2. Anatomik faktörler

Tubal faktör: İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan RİA kullanımı, C.trachomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok HSG ve laparoskopi yapılır. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekondabilitiyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kateterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır.

Laparoskopi ile ayrıca endometriozis tespit edilebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisi yapılabilir. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20'si ektopik gebeliktir. Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik oranı %21 bulunmuştur(24).

Servikal faktör infertilitesi: Normal servikste salgılanan mukus spermin geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Ancak

normal ve anormal sonuçların değerinin az olması bu testle ilgili problem oluşturmaktadır(25).

Endometriozis: İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21-47'ye karşı %5). Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik oranını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur(26,27). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (25).

Uterin leiomyomata: Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık bir çalışmada transfer başına gebelik oranı %22 ve düşük oranı %36 olarak bulunmuştur. Mekanik nedenli infertiliteye sahip kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile %25 ve %25 tir. Arada anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada HSG ile myomlu hastalar normal ve anormal uterin kaviteli olmak üzere iki gruba ayrıldığında; normal kaviteli olanlarda embryo transferi başına gebelik oranı %30, anormal kavitelilerde %9 olarak bulunmuştur(28).

2.2.1.3. İmmunolojik faktörler:

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45'e karşı %1-4)(25).

2.2.1.4. Genetik nedenler:

Turner Sendromu, X kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilite ve fekundabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır(25).

2.2.1.5. Açıklanamayan infertilite:

İnfertilite değerlendirmesinde spesifik neden tespit edilemeyen duruma açıklanamayan infertilite denir. İnfertil çiftlerin %10-30' unda infertilite nedeni açıklanamaz. Bu hastalar, normal semen ve normal ovulatuvar fonksiyona sahip, normal uterus yapısı ve bilateral tubal açıklığı olan hastalardır. Bu hastalarda

siklus fekunditesi %2-4'tür (Ortalama siklus fekundabilitesi normalde %20-25). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir(29).

Bu hastaların 3 yıl içinde gebe kalma oranları, tedavi edilmedikleri takdirde %30'dur. Açıklanamayan infertil hastalar, IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embryo klivaj oranı 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 (25,30).

İnfertilite nedenlerini anlamaya çalışırken, öncelikle reproduktif yaşlanma fizyolojisini bilmek önemlidir. Fetal hayatta germ hücreleri mitoz ile bölünerek, 16- 20. gebelik haftasında, 6-7 milyon oogoniayı oluşturur. Bu haftadan sonra germ hücre popülasyonu gen düzeyinde apoptozis ile gittikçe azalır. 1. mayoz bölünmeden sonra germ hücre sayısı, doğumda 1-2 milyon olup, pubertede 300 - 500 bin civarındadır. 35-40 yıllık reproduktif hayat boyunca sadece 400-500 oosit ovule olur. Geri kalan oositler ise atreziye uğrar. Reproduktif dönem boyunca, 37- 38 yaşına kadar, follikül sayısında azalma oranı sabittir ancak bu olay menopoza 10-15 yıl önce ivme kazanır. Menopozda, overde yaklaşık 1000 follikül kalmıştır. Yapılan gözlemler, menopozun yaştan bağımsız olarak, follikül sayısı belli bir seviyenin altına düştüğünde (<1000) gerçekleştiğini göstermektedir. Genetik özelliklere bağlı olarak over dokusunu bozan hastalıklar, overin çıkarılmasına neden olan hastalıklar, konjenital olarak follikül sayısının az olması ya da rezervin hızlıca azalmasına neden olan durumlar da vardır. Erken menopoz ve prematür over yetmezliğinin genetik özelliklerinin benzer olduğu ve gerek anne gerekse baba tarafından dominant kalıtıldığı bildirilmiştir.

Over stimülasyonuna zayıf cevap veren hastaların, ivmelenmiş rezerv azalması ile fertilitenin tamamen kaybolması arasındaki geçiş döneminde olan hastalar olduğu düşünülmektedir. Folliküler azalmanın başladığı dönemde, henüz menstrüel düzensizlikler oluşmadan önce, FSH seviyesi artmaya başlar. LH konsantrasyonu ise değişmez. Bu monotropik yükselişin nedeni, folliküllerdeki azalmaya bağlı overyan hormonların ve inhibin- B'nin azalması ve hipofizer FSH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun yeterince gerçekleşmemesi

ile açıklanabilir. FSH konsantrasyonundaki artışla birlikte hatta biraz daha önce dolaşımında folliküler faz inhibin-B seviyeleri azalmaktadır(31,32). Daha sonra luteal faz inhibin-A seviyeleri düşer. İki inhibin de selektif olarak hipofizer FSH salınımını inhibe eden peptidler olduğundan follikül havuzundan salınan inhibin azaldıkça, özellikle erken folliküler fazda, FSH konsantrasyonu artar. İnhibin üretimindeki azalma, azalan follikül sayısını veya kalan folliküllerin azalan fonksiyonel kapasitesini gösterir. Hipofizer FSH salınımını tetikleyen aktivinler, ovarian rezerv üzerine etkili diğer peptidlerdir. Activin-A'nın yaşı ilerleyen kadınlarda arttığı gösterilmiştir. Ancak menopozda, artan FSH seviyeleri üzerine ne derece etkili olduğu bilinmemektedir(33–35). Overyan steroid hormonların ise rezerv üzerine herhangi bir etkisi yoktur. FSH konsantrasyonundaki artış, östradiol seviyeleri düşmeden çok önceki senelerde gerçekleşir ve yaşlanan kadınlarda folliküler faz E2 seviyesi, genç kadınlarla aynı, hatta daha yüksektir. Luteal faz progesteron düzeyleri de yaşlı ve genç hastalarda aşağı yukarı benzerdir. Yaş ve FSH seviyesi arttıkça folliküler faz kısalır, LH seviyesi ve luteal faz süresi ise değişmez. Sikluslar düzenli olsa da , siklus uzunluğu ve siklus variabilitesi azalmıştır(36). FSH arttıkça ve folliküler faz kısaldıkça E2 seviyeleri daha erken artmaya başlar. FSH artışı folliküler gelişimin daha hızlı ve erken olmasına neden olur. Follikülün erkenden iyi gelişmesi ve dominant follikülün erken seçimi, E2 seviyesinde akut artışlara neden olur(37,38).

Menstrüel siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişimler, progresif folliküler azalmadan kaynaklanmaktadır ve bunun sonucunda over rezervinde ve erken folliküler fazda, tvUSG ile saptanan antral follikül sayısında azalma gözlenmektedir.

İlerleyen yaşla birlikte, folliküllerin gonadotropin stimülasyonuna duyarlılığı progresif olarak azalır ve dolayısıyla bu hastalarda multipl folliküler gelişimi sağlamak için kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi artar. Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki, folliküler gelişme ve büyüme bir kez başladığında, yaşa bağlı herhangi bir folliküler fonksiyon bozukluğu izlenmez(39). Siklusları devam eden ileri yaştaki kadınlar da gençler kadar düzenli hatta daha sık ovule olurlar. Artan FSH değerleri ile, gonadotropin uyarısına karşı azalan sensitiviteyi

kompanse ederler. Yaşlanan kadınlarda preovulatuvar folliküller daha erken yola koyulmasına rağmen normal hızda gelişir ve normal boyuta ulaşır. Folliküler sıvı karakteristikleri de bu folliküllerin sağlıklı olduklarını göstermektedir. Bütün bu olumlu verilere rağmen reproduktif yaşlanmaya bağlı fertilitenin azalmasının nedeni progresif folliküler azalma ve oositlerdeki yaşa bağlı anomali riskindeki artıştır.

Yaşla birlikte leiomyom, endometrial polip, adenomyozis prevalansı artsa da, yaşlanmanın uterus ve endometrial gelişim ve fonksiyon üzerine olumsuz etkisi yoktur(40,41).

2.2.1.6. Erkek infertilitesi:

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilitesi nedenleri şunlardır:

a) Ejakülasyon yokluğu: İlaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diyabet, psikolojik bozukluklar

b) Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz (Kleinfelter Sendromu), germinal aplazi (idiyopatik, ilaç, radyasyon, Mozaik Kleinfelter Sendromu, XYY Sendromu), matürasyon arresti (idiyopatik, XYY Sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati

c) Oligospermi: İdiyopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati

d) İnfertil ancak normal: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immünolojik, açıklanamayan

e) Spermin yapısal defekti: Uzun süreli abstinens, idiyopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor(42).

2.3. KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON

Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH), yardımcı üreme tedavileri dahilinde overlerden en ideal sayı ve kalite oosit elde etmek amacı ile aynı siklusta çok sayıda follikülün geliştirilmesi tekniğidir. Tanım olarak ovulasyon indüksiyonundan farkı, multipl folikül gelişiminin hedeflenmesidir. Bu foliküllerden elde edilecek oositler, embriyoloji laboratuvarında hastanın eşine ait spermiler ile fertilize edilecek ve geliştirilen embriyolar uterus içerisine yerleştirilecektir.

Yardımcı üreme teknikleri tedavisinde başarı şansını belirleyen en önemli faktörlerden birisi embriyo kalitesidir. Embriyo kalitesi ise kendisini oluşturacak olan gametlerin kalitesi ile doğrudan ilişkidir. Dolayısıyla tedavide optimal bir başarı elde edebilmek için iyi kalitede ve sayıda oosit elde edilmeli, bu imkânı sağlayacak şekilde bir KOH gerçekleştirilmelidir. KOH uygulaması, birbirinden farklı özellikler taşıyan, birden fazla protokol ile gerçekleştirilebilir. İdeal bir KOH uygulaması, her hasta için kendi bireysel özellikleri doğrultusunda planlanmalıdır. Tek bir protokole bağlı kalarak tüm hastalara aynı şablon tedaviyi uygulamak mümkün değildir ve başarıyı kısıtlar. Her olgu için en yüksek başarının elde edilebileceği bir KOH protokolü seçilmelidir.

KOH uygulamaları da zaman içerisinde değişime uğramıştır(43). Yıllar içerisinde embriyoloji alanındaki gelişmeler ve verimliliğin artışı sayesinde daha az sayıda embriyo transferi ile yüksek gebelik şansı elde edilebilmesi, KOH stratejisini de değiştirmiştir. Daha önceleri hedef mümkün olduğunca çok sayıda oosit elde etmek iken, günümüzde hedeflenen kısıtlı sayıda ama iyi kalitede oosit edilmesidir. Bu durum kullanılan protokollere, ilaç gruplarına ve dozlarına da yansımakta ve eskiye oranla daha hafif stimülasyon şemaları tercih edilmektedir. KOH protokolleri, hipotalamus-hipofiz-over aksının tedavi siklusu öncesinde baskılanıp baskılanmasına göre uzun ve kısa protokoller olarak ikiye ayrılır.

2.3.1. Uzun Protokoller

Uzun protokolde amaç, bir önceki siklusun midluteal döneminde gonadotropin salgılatıcı hormon analogu (GnRH-a) kullanılarak endojen LH ve FSH'nın yani endojen hipotalamus-hipofiz-over aksı fonksiyonunun baskılanması ve follikül gelişiminin hekim tarafından kontrol edilmesidir. Endojen FSH ve LH, GnRH analogunun etkisi ile baskılandığından, follikül gelişimi ekzojen gonadotropin preparatlarının yardımı ile kontrollü bir şekilde gerçekleştirilecektir.

Endojen gonadotropinlerin baskılanması iki farklı fayda sağlamaktadır(44). Birincisi, önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant follikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesi engellenecektir. Bu sayede dominant follikül seçimi gecikecek ve ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasını takiben çok sayıda follikülün bir arada yani senkronize büyümesi sağlanacaktır. Bu durum özellikle over rezervi azalmış ve bazal FSH düzeyi artmış, hızlı folikül geliştiren hastalarda avantaj sağlamaktadır. Folliküllerin senkronize bir şekilde büyümesi sayesinde birçok matür oosit elde etme imkânı olacaktır. Asenkronize gelişim gösteren foliküller tedavide zorlu yaratmaktadır. Bir veya iki folikül hızlı bir şekilde büyürken, arkadan gecikerek kohorta katılan foliküller arasında boyut ve maturasyon farkı olmakta, bu da folikülerin son maturasyonunu sağlayan human korionik gonadotropin (hCG) uyarısı ile ovulasyonun tetiklenmesinin zamanlamasını zorlaştırmaktadır. Önden gelişen foliküllere göre hCG planlandığında çok sayıda oosit elde edilmesine karşın, kullanılabilir matür oosit sayısı kısıtlı kalmaktadır. Bunun aksine arkadan gelişen kohort beklendiğinde, bu sefer de önden gelişen foliküllerden postmatür veya dejenere oositler alınmakta ve prematür luteinizasyon/ovulasyon riski artmaktadır. Uzun protokollerin en büyük avantajlarından birisi senkron-uniform tarzda bir folikül gelişimini sağlamasıdır.

Uzun protokollerde endojen gonadotropinlerin baskılanmasının ikinci avantajı ise, endojen LH'nın erken ve kontrolsüz yükselmesi ve bunun sonucunda gelişecek prematür luteinizasyon ve ovulasyon riskinin azaltılmasıdır(44).

Uzun protokolün gerektiğinde faydalanılabilecek olan bir diğer avantajı da, GnRH analogunun idame dozunda uzun süre kullanılabilmesi ve bu sayede tedavinin, hasta, hekim ve ekibin çalışma programına göre arzu edilen şekilde programlanabilmesidir. GnRH analoguna tedavi döneminden bir önceki siklusun 21. gününde veya ovulasyondan bir hafta sonra başlanır. Bu dönemin tercih edilmesinin sebebi, endojen gonadotropin seviyelerinin düşük olması ve bu sayede GnRH analoglarının ilk uygulandığı günlerde yaratacakları ilk alevlendirici (flare) etki ile gonadotropin salgısını üzerinde göstereceği geçici uyarıcı etkinin de kısıtlı kalmasıdır. Flare etki, analog uygulamasının başlangıcından itibaren en fazla 5-7 gün sürmekte, daha sonra analogun baskılayıcı etkisi devreye girmektedir(45).

GnRH analogunun baskılayıcı etkisi genellikle 6-9 gün içerisinde başlar ve endojen gonadotropinlerin baskılanması ve dolayısıyla estrogen ve progesteron seviyelerinin düşmesi sonucunda vajinal kanama görülür. Kanamanın 3. günü veya analog kullanımının 14. günü hasta baskılanmanın kontrolü için hastaneye çağrılır, serum estradiol (E2) düzeyi ve transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilir. USG'de 10 mm'den büyük follikül olmaması ve 50 pg/ml altındaki E2 değerleri overlerin baskılandığının tanımlanması için yeterlidir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamazsa, kullanım süresi 5-7 günlük sürelerle E2 değeri 50 pg/ml'nin altına düşünceye kadar uzatılabilir veya analog dozu arttırılabilir. Nadiren 3-4 haftalık uzatmaya ve doz arttırımına rağmen E2 istenen seviyeye düşmeyebilir. Bu durumda 10 mm'den büyük folikül olmaması şartı ile, 100 pg/ml ye kadar olan değerlerde de gonadotropin indüksiyonuna başlanabilir.

Supresyon kontrolüne gelen hastalarda, analogun alevlendirici etkisi sonucu oluşan basit follikül kistleri gözlenebilir. Çapı 3 cm'den küçük kistlerde herhangi bir girişim uygulamadan, E2 baskılanmış ise ovulasyon indüksiyonuna başlanabilir. Baskılanma oluşmamış ise analog süresi uzatılmalıdır. 3 cm'den büyük boyuttaki kistler ise, 7-10 günlük analog süresinin uzatılmasına rağmen küçülmez ise, vaginal yolla aspire edilerek overde yer kaplayan lezyon etkisi yok edilebilir ve estrogen seviyesinin düşmesi hızlandırılabilir. Bu hastalarda yeniden oluşan hemorajik koleksiyonun rezorbsiyonuna zaman sağlamak amacıyla kist aspirasyonunu takiben analog bir hafta kadar uzatılabilir.

Flare etki ile 5-6 ve daha çok sayıda kist varlığında ise, flare etkinin baskılanması için; analog süresi uzatılarak kistlerin gerilemesi beklenebilir, 5000-10.000 IU hCG ile kistlerin luteinizasyonunu takiben analoğa devam edilerek 1-2 hafta sonra indüksiyona başlanabilir veya analog kesilerek daha sonraki bir siklusta tekrar deneme yapılabilir. Overlerin baskılandığı teyit edildikten sonra, doz baskıyı devam ettirecek seviyeye indirilerek idame GnRH analoğu dozu ile devam edilmelidir(46).(Tablo-1)

Tablo 1: GnRH analoğu doz şemaları

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

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Uygulama Kılavuzu-Yardımla Üreme Teknikleri(47)

Farklı GnRH analogları arasında etkinlik açısından fark bulunmamakla birlikte triptorelinin göreceli olarak daha güçlü bir baskılama yarattığı düşünülmektedir. Analoğa mid-luteal fazda başlandığında, teorik olarak mevcut bir gebeliğin ilk günlerinde analog kullanma riski mevcuttur. Fakat bu durumun fetal anomaliye veya gebelik kaybına sebep olduğu gösterilmemiştir(48). Analog kullanımına rağmen E2 değerinin baskılanmadığı olgularda, özellikle endometrium sekretuar fazda görünüyor ve overde korpus luteum izleniyorsa mutlaka β -hCG tayini ile olası bir gebelik araştırılmalıdır. Bu riski ortadan kaldırmak için analoğa menstruasyonun 2. veya 3. günü başlanabilir(49). Ancak folliküler fazda analoğa başlanan olgularda analogun alevlendirici etkisi nedeniyle overlerde follikül kistleri görülmesi ve E2'nin baskılanmaması riski daha yüksektir. Bu risk özellikle analoğa başlama tarihi geciktikçe artmaktadır.

Menstrasyonun 4. gününden sonra analoge başlandığında büyük olasılıkla follikül kistleri görülmektedir(50).

2.3.1.1. Standart doz / minidoz / ultraminidoz uzun protokoller:

Uzun protokollerin dezavantajı, endojen gonadotropinlerin baskılanması nedeni ile follikül gelişimini sağlamak için gerekli olan gonadotropin dozunun artmasıdır(46). Baskılanma, kullanılan GnRH analogunun dozu ve kullanım süresi ile ilişkilidir. Overler üzerindeki baskıyı ve gonadotropin ihtiyacını azaltmak amacı ile yıllar içerisinde kullanılan GnRH dozu azaltılmış ve standart dozdan ziyade ağırlıklı olarak minidoz seviyesindeki dozların kullanımı tercih edilmiştir (Tablo 1). Ultraminidoz seviyesindeki dozlar overleri baskılamakla birlikte gonadotropin uyarısı başladığında baskılama yetersiz kalmakta ve prematür luteinizasyon ve ovulasyon sık görülmektedir. Bu nedenle ultraminidoz protokolü kullanılmamaktadır. Günümüzde uzun protokollerde tercih edilen şema, minidoz şemasıdır(51).

2.3.1.2. Analog-stop uzun protokol:

Over yanıtı düşük olan olgularda bir diğer alternatif GnRH analogunun, overlerin baskılanmasından sonra kesilmesi ve idame doz verilmemesidir(Şekil 1). Analog-stop protokolü olarak adlandırılan bu şemada idame doz ile baskı devam etmediği ve zamanla endojen gonadotropinler de devreye gireceği için over yanıtı kolaylaşmakta ancak bununla birlikte asenkron folikül gelişimi ve prematür luteinizasyon riski artmaktadır(46,52).

2.3.1.3. Ultralong protokol:

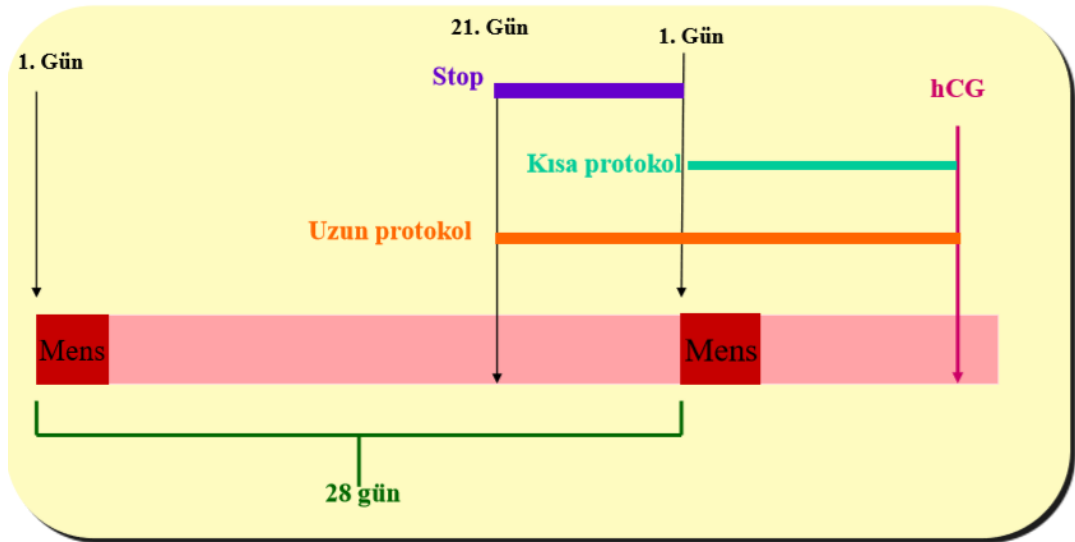
Bazal LH düzeyi yüksek olan polikistik over olgularında, endojen gonadotropinlerin daha etkin şekilde baskılanması için GnRH analogu daha uzun süre kullanılabilir. Ultralong protokol olarak adlandırılan bu şemada gonadotropinlere yanıtın da gecikeceği unutulmamalıdır. Aynı şema endometriozis için analog baskısı kullanılan olgularda da uygulanabilir(53,54).

2.3.1.4. Oral kontraseptif ile kombine uzun protokol:

Bu protokolde, menstruel siklusun 2.veya 3. gününde oral kontraseptif (OKS) başlanarak GnRH analogunun başlangıcından 4-5 gün sonrasına kadar

devam edilir. Bu sayede bu siklusta korpus luteum veya folikül kisti oluşumu baştan engelleneceğinden, GnRH analogunu flare etkisi ile görülebilecek folikül / korpus luteum kistleri ve buna bağlı yetersiz baskılama riski ortadan kalkmaktadır. Bu yöntemin diğer bir avantajı ise oral kontraseptif kullanımı süresinin istenildiği şekilde manipüle edilmesi ve tedavi zamanlamasının arzu edildiği şekilde planlanabilmesidir. Bu tekniğin dezavantajı ise overler üzerinde uygulanan baskının daha şiddetli olması ve over rezervi kısıtlı olgularda gonadatropin uyarısına olan cevabın zorlaşmasıdır. Bu nedenle OKS ile kombine protokol daha çok normal-yüksek over rezervli hastalar için tercih edilmelidir(55).

Şekil 1: Uzun, Kısa ve Stop Agonist Protokolleri



Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Uygulama Kılavuzu-Yardımla Üreme Teknikleri(47)

2.3.2. Kısa Protokoller

Kısa protokollerde, önceki siklusun midluteal döneminde GnRH analogu kullanılmaksızın menstrual siklusun başlangıcı ile indüksiyona başlanmaktadır. Dolayısıyla daha kısa süreli bir ilaç tedavisi yapılmış olacağından “kısa” protokol olarak adlandırılmıştır. Kısa protokollerde GnRH analogunun uzun süreli kullanımının getirdiği baskılamadan kaçınarak, overlerin maksimum düzeyde uyarılması hedeflenir. Ekzojen gonadotropinler ile yapılacak olan bu uyarının etkinliğini potansiyelize etmek için GnRH analoglarının alevlendirici etkisinden faydalanılır.

Kısa protokoller özellikle over rezervinin kısıtlı, yanıtın düşük olduğu olgularda tercih edilir (56,57). Kısa protokoller alevlendirici etki amacı ile GnRH analogunun kullanılıp kullanılmadığı, kullanıldı ise tarzı ve dozuna göre farklı isimler alırlar.

2.3.2.1 Co-flare protokolü

“Co-flare” protokolü adını GnRH analoglarının alevlendirici etkisinden almaktadır. Bu protokolda menstruasyonun ikinci gününde GnRH analoguna başlanır. Bir gün sonra gonadotropinler eklenerek indüksiyona devam edilir. 6. günden itibaren analogun baskılayıcı etkisi gelişeceğinden, doz yarı yarıya azaltılarak devam edilir (Şekil-1).

Kısa protokollerde, endojen gonadotropinler baskılanmadığı için erken spontan LH piki, buna bağlı prematür luteinizasyon ve ovulasyon görülme riski uzun protokollere oranla çok daha yüksektir (58). LH'nın bazal seviyesinin %10'u kadar yükselme göstermesi folliküllerde luteinizasyonu tetikleyebilmektedir. Bu nedenle önden büyüyen folikül 12-13 mm'ye ulaştığı andan itibaren, idrar LH testleri veya kan LH düzeyleri ile LH'nın yükselip yükselmediği kontrol edilmeli, önde giden folikülün 18-19 mm'yi aşmamasına gayret gösterilmelidir(58).

Özellikle ileri yaş kadınlarda asenkron folliküler gelişim daha sık görüleceğinden, LH piki riski de artmaktadır. Co-flare protokolü de asenkron gelişime yatkınlık sağlamaktadır. Önden giden ve matür boyuta ulaşan birkaç follikülü çoğunlukla ara boyutta (12-14 mm büyüklükte), başka bir folikül grubu

takip eder. Öncü folikülleri bırakarak arkadan gelen foliküllerin büyümesini beklemek kısa protokollerde kolaylıkla ovulasyonla veya spontan LH yükselişiyle sonuçlanabilmektedir.

2.3.2.2. Mikrodoz protokolü

Co-flare protokolünde gözlenen riskler hekimleri daha güvenilir sistemler geliştirmeye teşvik etmiştir. GnRH analogunun alevlendirici etkisinin gözlenebileceği ama prematür ovulasyonun tetiklenmesi riskinin en düşük olduğu doz araştırmaları sonucunda mikrodoz protokolü geliştirilmiştir (59–61).

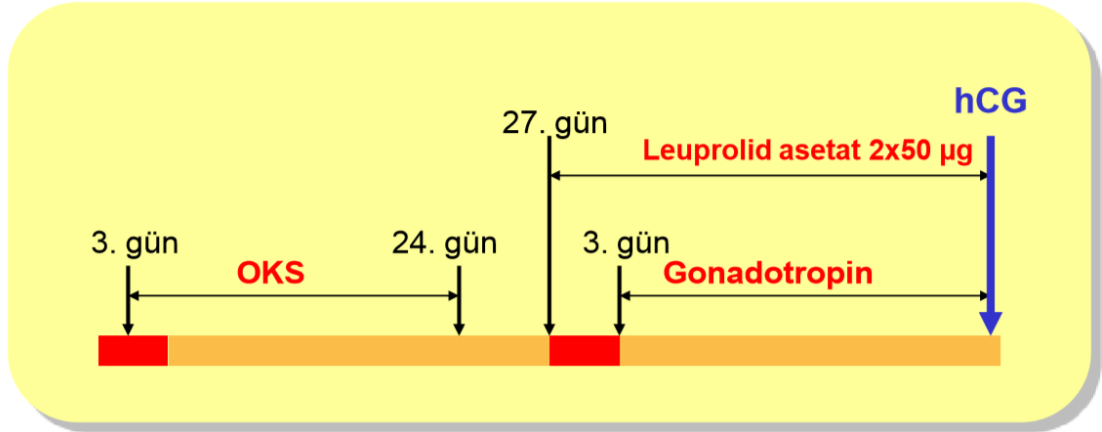
Mikrodoz protokolünde, önceki siklusta kombine oral kontraseptif kullanılarak follikül ve korpus luteum gelişimi engellenmektedir. Bu sayede hem uzun protokoldeki GnRH analogu baskısına oranla daha hafif bir baskılamaya sağlanmakta hem de tedavi siklusunda folliküler faz başlangıcında verilen GnRH analogunun alevlendirici etkisi ile gelişecek korpus luteumun korunması (corpus luteum rescue) problemi ortadan kaldırılmaktadır.

Mikrodoz protokolü şu şekilde özetlenebilir: 21 gün süre ile oral kontraseptif kullanılır (etinil estradiol 0.03 mg + gestoden 0.075 mg). İlaç bitiminde 3 gün ara verilmesini takiben estradiol (E2) değeri ile overlerin baskılandığı teyid edilerek 2 gün süre ile 2 x 40 µgr leuprolide asetat başlanmakta ve 3.günden itibaren 450 IU FSH veya HMG eklenmektedir. Leuprolid asetat kullanımına, hCG gününe dek devam edilir (Şekil 2).

GnRH analogunun yarattığı kısıtlı alevlendirici etki sayesinde ekzojen gonadotropin uyarısı, endojen hormonlar ile de desteklenir (62). Alevlendirici etkinin dozu, klasik co-flare protokollerinde görülen erken LH yükselmesine sebep olacak düzeye ulaşmamaktadır. Bu nedenle mikrodoz protokolünün co-flare protokollere oranla en büyük avantajı spontan LH yükselmesi riskinin minimal olmasıdır (63). Bu durum takipte büyük kolaylık ve tedavide güvenilirlik sağlamaktadır. Yakın ve ark.'nın gerçekleştirdikleri çalışmada mikrodoz protokolünün co-flare protokolüne oranla daha başarılı klinik sonuçlar sağladığı ve siklus iptali riskini azalttığı rapor edilmiştir (64). Ne var ki mikrodoz protokolünde

de asenkronizasyon problemi yaşanmaktadır. Günümüzde riskleri nedeniyle co-flare uygulaması yerini neredeyse tamamı ile mikrod doz protokolüne bırakmıştır.

Şekil 2: Mikrod doz Protokolü



Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Uygulama Kılavuzu-Yardımla Üreme Teknikleri(47)

2.3.2.3. Analoğsuz protokol

Zayıf over cevaplı olgularda analog kullanılmadan sadece gonadotropinler ile KOH gerçekleştirilebilir(65,66). Ancak analogun baskılayıcı etkisinden uzak kalınması nedeniyle prematür LH surge riski yüksek olacaktır. GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesi ile geçmiş yıllarda kullanılan analoğsuz protokol yerini antagonist protokolüne bırakmıştır.

2.3.2.4. GnRH antagonisti protokolü

GnRH antagonistleri hem iyi hem kötü over yanıtı olan hastalar için iyi bir alternatif oluşturmuştur. GnRH antagonistleri saatler içerisinde endojen gonadotropinleri baskılayabildiğinden, KOH sırasında en büyük riski yaratan erken LH yükselmesi ve buna bağlı olarak gelişebilecek prematür luteinizasyon veya ovulasyon engellenmektedir(67,68). Antagonistlerin kullanıma girmesi, prematür LH yükselmesi korkusuna karşı kullanılan uzun protokoller, GnRH analogu kullanımı ve overlerin baskılanması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır.

Menstruel siklus başında yapılan depo enjeksiyon veya günlük enjeksiyonlar ile prematür LH yükselmesi önlenmekte ve bu şekilde baskılayıcı bir ajan yardımına gerek duyulmadan multipl follikül gelişimi sağlanabilmektedir. Doz çalışmaları 250 mikrogram cetrorelix veya ganirelix ile prematür LH yükselmesinin önlenebildiğini, daha düşük dozlarda ovulasyon olmasa da prematür luteinizasyon riskinin arttığını göstermiştir(69). Daha yüksek dozlarda LH aşırı derecede baskılanmakta, bu durumda implantasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. GnRH agonistleri ve antagonistlerini karşılaştıran ilk çalışmalarda tedavi başarısı açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte gebelik ve implantasyon oranlarının analoglar lehinde biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir(70). Aradaki fark antagonist sikluslarındaki asenkron follikül gelişimi, bazı hastalarda LH'nın aşırı baskılanması ve antagonist kullanımına alışma için gereken öğrenme süreci ile açıklanmıştır(71). Keza yaygın olarak kullanılmaya başlanmasını takiben yapılan çalışmalar agonist ve antagonist protokolleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Antagonistler iki şekilde kullanılabilir. Sabit uygulama şemasında gonadotropin kullanımının 6. gününde 0.25 mg cetrorelix veya ganirelix başlanır ve gonadotropinlerle birlikte hCG gününe dek, hCG günü de dahil olacak şekilde kullanılır. Değişken şemada ise önde giden follikül boyutlarının 13-14 mm'ye ulaşmasını takiben 0.25 mg antagoniste başlanır ve sabit şemada olduğu şekilde devam edilir(Şekil 3).

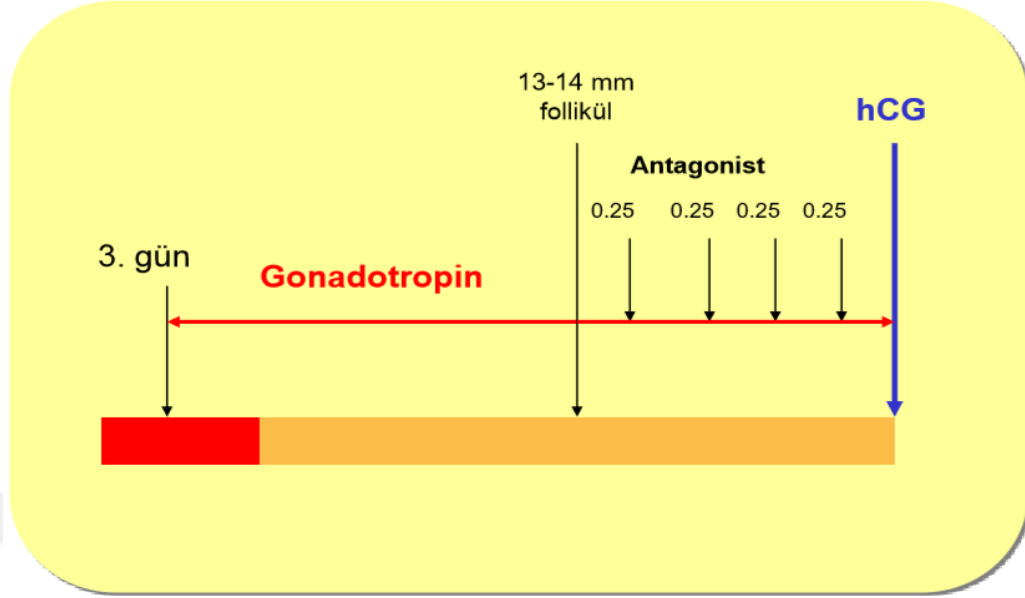
Antagoniste başlanan gün, gonadotropinlere devam edilmesine karşın siklus seyrinde hafif bir yavaşlama gözlenmekle birlikte gonadotropin dozu artışına gerek duyulmamaktadır. Antagonistlerin endometrium üzerine direkt negatif etkisi olduğu iddia edilmişse de gelişen folliküllün 14 mm'ye ulaşmasını takiben başlanacak antagonist uygulamasının endometrium üzerine minimal etkisi olacağı gösterilmiştir (72,73). Antagonist uygulaması bazı hastalarda LH düzeylerinin aşırı baskılanmasına yol açacağından bazı seçilmiş olgularda tedaviye hMG veya LH içeren preparatlar eklenmesi önerilmektedir(74).

Güncel metaanaliz sonuçlara göre agonist ve antagonist siklusları arasında klinik sonuçlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(75). Dolayısıyla normal-

iyi over yanıtı beklenen olgularda her iki protokolün de aynı başarı ile kullanılabileceği düşünülebilir.

Antagonistler, KOH uygulamasında zorluklar yaşanan çok zayıf veya aşırı yüksek yanıt riski olan olgularda avantajlar getirmektedir. Çok zayıf yanıt riski olan olgularda, overler üzerinde herhangi bir baskılama uygulamadan yüksek doz gonadotropinler ile stimülasyon yapılarak overden maksimum yanıt almaya çalışılır. Bu esnada ortaya çıkan spontan LH yükselmesi riski de antagonistler yardımı ile engellenir(76). Aşırı yanıt riski olan olgularda ise antagonist siklusları uzun protokollerden farklı bir seyir göstermektedir. Antagonist sikluslarında önden gelişen folliküllerin ardından büyüme başlayan, matür oosit eldesi imkânı sağlamadığı halde estrojen seviyelerinde artışa katkıda bulunan bu kohort daha sınırlı bir gelişim göstermekte, bu durum da OHSS riskini azaltmaktadır. Keza antagonist sikluslarında analog sikluslarına oranla daha az OHSS yaşanmaktadır(77). Lainas ve ark.'nın 220 olgu ile gerçekleştirdikleri randomize kontrollü bir çalışmada antagonist grubunda, agonist grubuna oranla benzer gebelik oranları elde edildiği, ancak OHSS riskinin daha düşük, kullanılan gonadotropin miktarının daha az ve siklus süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir(78). Antagonist sikluslarında ovulasyonun tetiklenmesi için hCG yerine agonist kullanılması OHSS riskini daha da azaltacaktır(79).

Şekil 3: Antagonist Protokolü



Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Uygulama Kılavuzu-Yardımla Üreme Teknikleri(47)

2.3.3. Klomifen sitrat ve Gonadotropin

Klomifen sitrat'ın(CC) östrojene olan yapısal benzerliği reproduktif sistem boyunca östrojen reseptörlerine(ER) bağlanmasını sağlar. Bununla birlikte, östrojenin aksine CC, nükleer ER'ye uzun süre bağlanarak reseptör konsantrasyonlarını tüketir. İlaçların ovulasyon indüksiyonundaki etkinliği, hipotalamik seviyedeki eylemlere atfedilebilir. Hipotalamik ER'nin tükenmesi dolaşımdaki östrojen seviyelerinin doğru şekilde yorumlanmasını engeller. Düşük östrojen geribildirim seviyeleri, pulsatil hipotalamik GnRH sekresyonunu artırır ve bu da ovaryan folliküler aktiviteyi yönlendirir. Ovulatuar kadınlarda, CC tedavisi GnRH pulsatilite frekansını artırır. GnRH pulsatilite frekansı zaten anormal derecede yüksek olan PCOS'lu anovulatuar kadınlarda, CC tedavisi puls amplitüdünü artırır fakat frekansı arttırmaz. CC tedavisi sırasında hem LH hem de FSH düzeyleri yükselir ve tipik 5 günlük tedavi periyodu tamamlandıktan sonra tekrar düşer. Başarılı tedavi döngülerinde, bir veya daha fazla dominant folikül

ortaya çıkıp olgunlaşır. En yaygın olarak, LH dalgalanması, son CC dozunun alınmasından 5-12 gün sonra ortaya çıkar.

Kötü ovaryan yanıtı hastalarda gonadotropinlerin kullanımında doz artışından faydalanılırken maliyetin artışının önüne geçmek amaçlı klomifen sitratla birlikte kullanılan gonadotropinlerle yapılan çalışmalarda siklus iptallerinin azaldığı, daha iyi oosit toplandığı, daha yüksek gebelik ve implantasyon oranlarına erişildiği saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

2.3.4. Tedavide Monitörizasyon

Monitörizasyondaki amaç foliküler matürasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum östrodiol, LH ölçümü ve USG kullanılır.

Serum östrodiol seviyesi her zaman folikül büyümesi ile korele değildir(15). Ayrıca YÜT sikluslarındaki değişken protokollerden dolayı optimal östrojen paterni tanımlanmamıştır. Yine de hangi protokol kullanılırsa kullanılsın E2 seviyesinde üç günden fazla sürede devam eden plato siklustaki zayıf sonuçla ilintilidir. Tedavinin 4. günündeki E2 seviyesi overin eksojen gonadotropinlere sonraki cevabını tahmin ettirebilir(80). Hem E2 paterni, hem de GnRH-a'nın ilk dozundan sonraki maksimal E2 cevabı KOH'da sonraki over cevabı ile koreledir(15). Uzun dönem GnRH-a protokolünde pituitar desensitizasyonun değerlendirilmesinde de E2 seviyesi kullanılmaktadır (USG'de 10 mm'den büyük folikül olmaması ile birlikte E2'nin 50 pg/ml altında olması). GnRH antagonistlerinin kullanımı E2 cevap paternini değiştirebilir.

Folikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml seviyesine yükseldiğinde LH pikinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır(46). Foliküler büyümeyi usg ölçümü ile değerlendirerek foliküler

matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinilebilir. USG’de en az 3 adet 16 mm folikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. USG ile endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlayabilir. Bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı görülmüştür(81). Bu iki parametrenin birlikte kullanıldığı minimal monitorizasyonun gebelik oranında düşüşe neden olmadan etkili olduğu belirtilmektedir(82).

2.3.5. Ovulasyonun Tetiklenmesi

Foliküllerin matür oosit barındıracak büyüklüğe ulaştığına karar verildiğinde ovulasyon tetiklenir. Burada amaç oluşturulan LH piki etkisi sayesinde ovulasyonun gerçekleştirilmesi değil, oositin metafaz-II safhasına geçişini uyarmaktır. Son yıllara kadar bu amaçla 5000-10.000 ünite üriner kaynaklı hCG kullanılmıştır. Son yıllarda rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesi saf hCG ve LH üretilmiş, ovulasyonun tetiklenmesinde 250 mikrogram rekombinant hCG veya 82.5 ünite rekombinant LH kullanılabilir. Benzer şekilde antagonist sikluslarında son aşamada GnRH analogu kullanılarak, flare etkisinden yararlanmak suretiyle ovulasyon tetiklenebilir. Bu amaçla GnRH analogu kullanımının avantajı, hCG’nin uzun süreli ve potent etkisinden uzak kalınarak OHSS riskinin azaltılması, dezavantajı ise GnRH analogunun baskın luteolitik etkisi nedeni ile daha yüksek dozda luteal destek yapılmasına gerek duyulmasıdır(83). Galindo ve ark.’nın 257 oosit donasyon siklusu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada hCG grubunda 10 olguda OHSS saptanırken GnRH analogu ile ovulasyonun tetiklendiği grupta hiç bir olguda OHSS gözlenmediği vurgulanmaktadır(84). 2010 tarihli Cochrane analizi de antagonist kullanımının OHSS riskini hCG’ye oranla anlamlı derecede azalttığını ortaya koymaktadır(77).

Ovulasyonun tetiklenmesi amacı ile GnRH analogu kullanımında tercih edilen ajanlar, kullanım yolları ve dozları Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: Ovulasyonun tetiklenmesi amacı ile GnRH analogu kullanımı

GnRH analogu	Kullanım yolu	Doz
Leuprolide asetat	Subkutan	1 mg
Buserelin asetat	Subkutan/intranazal	0,5 mg
Triptorelin	Subkutan	0,2 mg

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği Uygulama Kılavuzu-Yardımla Üreme Teknikleri(47)

Son yıllarda daha az gonadotropin uyarısı ile en fazla sekiz oosit elde etmeyi hedef alacak şekilde daha hafif bir stimülasyon yapılması önerilmektedir(85). Hafif stimülasyon sayesinde hastanın yüklendiği maddi külfetin ve psikolojik stresin azaltılması, OHSS gibi komplikasyonların riskinin minimize edilmesi ve az sayıda embriyo transferi ile çoğul gebeliklerin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. Keza çoğul gebeliklerin komplikasyon oranlarının yüksek olması ve erken doğum gibi nedenler ile maliyetin artması nedeni ile pekçok ülkede transfer edilen embriyo sayısının kısıtlanması yoluna gidilmektedir.

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın Mart 2010 tarihinden itibaren geçerli olan talimatnamesi uyarınca 35 yaşından genç olgularda tek, 35 yaş üzeri olgularda ise iki embriyo transferi yapılmaktadır(86). Gelecekte embriyoloji laboratuvarlarının ve in-vitro kültür şartlarının daha da geliştirilmesi ve gebelik potansiyeline sahip embriyoların daha etkin şekilde seçilebilmesi sayesinde, daha az sayıda oositin başarılı bir sonuç için yeterli olacağı ve KOH uygulamalarında çok daha hafif stimülasyonların gerçekleştirileceği öngörülebilir.

2.3.6. Folikül Aspirasyonu

Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra follikül aspirasyonu (oocyte pick-up, OPU) işlemi gerçekleştirilir. GnRH analogları ile gerçekleştirilen bir KOH uygulamasında ovulasyonun tetiklenmesini takiben 38 saatten önce

ovulasyon beklenmez. Ancak bu ilacın doğru saat ve dozda uygulanması gerektiği bilgisi çiftte önemle hatırlatılmalıdır. Oosit toplama işlemi, ilk başlarda genel anestezi altında ve laparoskopi ile yapıldığından, her iki uygulamanın taşıdığı riskleri beraberinde getirmekteyken günümüzde son derece basit ve komplikasyonu az olan bir işlem haline gelmiştir. Bu gelişimin temel nedeni görüntüleme tekniklerinde kaydedilen aşamadır. Transvajinal ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ile OPU, günümüzde tüm yardımcı üreme teknikleri merkezlerinde lokal anestezi altında ve transvajinal ultrasonografi rehberliğinde yapılmaktadır. Her iki lateral fornikse yapılacak olan lokal anestezik uygulaması ve intravenöz sedasyon genelde yeterli olmaktadır. Nadiren işlemi tolere edemeyen, ya da overlerin pozisyonu nedeni ile işlemin zor olacağı öngörülen hastalarda genel anestezi gerekebilir. İşlem öncesi vajen serum fizyolojik veya özel olarak formüle edilmiş dengeli solusyonlarla irrigé edilir. Antiseptik olarak povidin-iyot da kullanılabilir ancak antiseptik bol irrigasyon ile tamamen temizlenmelidir(87). İşlem 16-17G follikül aspirasyon iğnesi ile gerçekleştirilir. İğne tek veya çift lumenli olabilir. Çift lumen aspirasyon-irrigasyon işlemini kolaylaştırmaktadır. Follikül sıvısı 120 mmHg basıncı geçmeyecek bir güç ile aspire edilir, aspiratta oosit gözlenmediği takdirde follikül içerisi özel dengeli solusyonlarla irrigé edilerek mükerrer aspirasyon-irrigasyon ile oosit eldesi gerçekleştirilir(88). OPU temelde basit bir işlem olmakla birlikte, overlerin aşırı derecede mobil olduğu ya da uterusun arkasında bulunduğu olgularda işlem sırasında güçlük yaşanabilmektedir. Bu gibi durumlarda tenakulum yardımı ile uterus aşağıya doğru çekmek veya transuterin olarak overe ulaşmak gerekebilir(89,90). Ultrasonografide yeterli sayıda olgun oosit bulunduğu halde OPU esnasında oosit bulunamaması zaman zaman söz konusu olabilir. Boş follikül sendromu (empty follicle syndrome) adı verilen bu durum sıklıkla insan faktörüne bağlı hatalardan kaynaklanmaktadır. hCG enjeksiyonunun yanlış zamanda ya da miktarda yapılması en sık karşılaşılan nedendir(91). Boş follikül sendromu olan hastalarda oosit aspire edilemediği zaman diğer overe geçmeden işleme son vermek ve ek bir hCG enjeksiyonu yapıldıktan 24-36 saat sonra işlemi tekrarlamak, fertilize olabilir oosit elde etmek açısından en uygun yaklaşım şeklidir(92,93). Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür.

En sık karşılaşılan komplikasyon OPU iğnesinin geçtiği lateral fornikslerden olan kanamalardır(94,95). Bu kanamalar tamponlama ile kolaylıkla durdurulabilir. Çok nadiren barsak, mesane, damar gibi komşu organ yaralanmaları görülebilir. Nadir karşılaşılan bir başka komplikasyon da pelvik absedir. Endometrioma varlığı, içerdiği kanın uygun besi yeri olması nedeni ile pelvik abse açısından önemli bir risk faktörüdür(96,97). OPU esnasında endometrioma içine girildiğinde vajinal flora inoküle olduğundan risk artmaktadır. Lokal anestezi altında transvajinal OPU, genelde tolere edilmesi kolay, nispeten daha az invazif ve komplikasyon olasılığı düşük bir işlemdir.

2.3.7. Luteal Faz Desteği

Doğal siklularda ovülasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual perioddan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış siklularda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Stimule edilmiş IVF sikluslarında ovum toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görülmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'ın kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve luteal faz desteğinin önemi açığa çıkmıştır. Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için önemlidir. Bu nedenle korpus luteumdan hem östrojen hemde progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı ileri sürülmüştür. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCG nin üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır. İntramusküler progesteron vajinal yolla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. İ.m. ya da vajinal progesterona 2-6 mg oral östrojen eklenmesiyle implantasyon oranının arttığı tespit edilmiştir(15,98).

2.3.8. KOH Komplikasyonları

2.3.8.1. Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu

Genellikle ovulasyonu tetiklemek için uygulanan hCG'den 3-10 gün sonra abdominal gerginlik, bulantı, kusma ve diyare şikayetleri ile başlar. Tablo ilerlerse letarji, tam bilinç kaybı, anüri ve plevral, peritoneal efizyona bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Bu klinik tabloya overlerdeki genişleme, kapiller permeabilite artışı, proteinden zengin sıvının ekstrasvasküler alana kaçması sonucu oluşan hemokonsantrasyon, üçüncü boşluklara sıvı kaçışına bağlı gelişen abdominal asit, plevral ve perikardial efüzyon eklenir. Hastalık kendini sınırlayıcı karakterdedir. Genellikle 10-14 gün içinde takiple veya semptomatik tedavi ile düzelir. Eğer gebelik olursa hCG düzeyi yükselerek, hastalığın süresini uzatabilir, iyileşme dönemine giren hastalığı tekrar alevlendirebilir veya geç form OHSS'ye neden olabilir. OHSS hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 derecede değerlendirilir(99).

Sendromun patofizyolojisinde; overyen renin-anjiotensin sistem, sistemik ve lokal inflamatuvar süreçler, sitokinler, histamin, prostaglandinler ve vasküler endotelial growth faktör etkilidir. Belli başlı risk faktörleri ise, genç yaş, düşük vücut ağırlığı, indüksiyon protokolünün tipi, yüksek östrojen düzeyi, hızlı östrojen artışı, stimüle olan folikül sayısı, PKOS varlığı, hCG ile luteal destek yapımı ve kişinin anamnezinde OHSS olması şeklinde sıralanabilir(99,100).

OHSS'den korunmak için çeşitli alternatifler vardır. hCG yapma zamanı over çapı >5 cm, serum E2 düzeyi >1500 pg/ml veya serum E2 düzeyi 24 saatten daha kısa sürede ikiye katlandıysa hCG uygulamasından vazgeçilir. Serum E2 >1500 pg/ml ve 17-22 mm folikül varlığında hCG 72 saate kadar geciktirilebilir veya hCG dozu azaltılabilir. Foliküler aspirasyon yapılabilir. Luteal faz desteği için hCG yerine progesteron kullanılabilir. Profilaktik 50 gr albumin %5'lik ringer laktat içinde intravasküler verilebilir.

Hafif ve orta derecede OHSS ayaktan tedavi edilebilir. Ağır OHSS mutlaka klinikte yatırılarak takip ve tedavi yapılır(99,101).

2.3.8.2. Çoğul Gebelik

Ekzojen gonodotropinler ile Oİ'de çoğul gebelik %16-39 oranında görülür. Üçüz ve üstü gebelikler %7'sini oluşturur. Kronik düşük doz "step-up" protokol ve "step-down" protokol, multifoliküler gelişimi azaltarak, çoğul gebelik oranlarını düşürür(102–104).

2.3.8.3. Abortus

Stimüle edilmiş sikluslarda spontan abortus %15-45 oranında görülmektedir. Nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen, GnRH analogları ile yapılan çalışmalar, LH yüksekliğinin oosit kalitesini bozduğu ve abortus oranlarını yükselttiği öne sürülmüştür.

2.4. DÜŞÜK OVARYAN REZERVİ OLAN HASTALARDA TEDAVİ

Yardımcı üreme teknikleri uygulamalarında son yıllarda gerçekleşen önemli klinik gelişmelere rağmen hala gonadotropinlerle stimülasyona yeteri kadar yanıt vermeyen, normal yanıtı kadınlarla kıyaslandığında azalmış over rezervi ve düşük gebelik oranları ile karakterize, kötü yanıtı hasta (poor responder) olarak kategorize edilen tedavisi zor bir hasta grubu söz konusudur(1,78). Kötü over yanıtının(poor response) bilimsel çevrelerde genel kabul görmüş, evrensel bir tanımlaması henüz ortaya koyulamadığından %9-26 gibi geniş aralıklı bir prevalansı olduğu bildirilmektedir(1). Dolayısı ile bu hasta grubu için önerilen yönetim stratejilerinin sonuçlarının da objektif olarak karşılaştırılıp konsensusa ulaşılabilmesi şimdilik pek mümkün gözükmemektedir.

Yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastaların tedaviye yanıtının belirlenmesi, hasta seçiminin uygun yapılabilmesi için kullanılan üç ayrı terim bulunmaktadır. Bunlar erken başlangıçlı ovaryan yetmezlik(POF-Prematur Ovarian Failure), Kötü ovaryan yanıt(POR – Poor Ovarian Response) ve düşük

ovaryan rezerv(DOR- Diminished ovarian reserve)dir. Düşük ovaryan rezervi diğer iki tanımdan(POF ve POR) ayrı tutmak önemlidir çünkü diğer iki tanım gayet net iken DOR kavramı genel olarak kabul edilmiş olduğu halde tanısı konusunda fikir birliği henüz oluşmamıştır.

Erken başlangıçlı ovaryan yetmezlik ya da erken menapoz olarak değerlendirilen durum ovaryan fonksiyonun 40 yaşından önce sonlanmasıyla ilişkilidir ve üç bulgunun varlığı ile tanımlanır:

1. En az 4 ay süreyle amenore
2. Azalmış serum östrojen konsantrasyonu
3. Birkaç hafta arayla ölçülen en az iki örnekte 40IU/L üzerinde artmış FSH serum konsantrasyonu.

POF ilişkili infertilite intrakonjugal yardımcı üreme teknikleriyle tedavi edilemez.

Buna karşılık POR tanımı DOR'a daha yakın bir durumdur. Bologna ESHRE konsensusu belirtilen üç durumdan 2'si olan kadınları POR olarak tanımlamıştır.

4. İleri anne yaşı veya POR için risk faktörlerinden herhangi birinin olması
5. Önceki kötü ovaryan cevap (geleneksel stimülasyon protokollerinde ≤ 3 oosit olması)
6. Anormal ovaryan rezerv testi (Antral folikül sayısı 5-7'den az olması, AMH<0.5-1.1)

Sonuç olarak bu tanıma dahil edilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması veya bir tane ovaryan siklusa girmiş olması gerekmektedir. Bu da düşük ovaryan rezervli ve hiçbir zaman yardımcı üreme tekniği uygulanmamış genç kadınların Bologna kriterlerini karşılanmamasına neden olmaktadır.

Cohen ve ark.ları 2015 yılında 215 çalışma arasından DOR tanımı yapan 14 çalışma bulmuşlar ve bu çalışmalarda 11 farklı DOR tanımlaması tespit etmişlerdir. Yaptıkları değerlendirme ve analizler sonucunda DOR tanımı için 2

bulgunun olması durumunda DOR tanısı koyulmasının daha uygun olacağını önermişlerdir. Bunlar:

1. POR için herhangi bir risk faktörü bulunması
Ve / Veya
2. Anormal ovaryan rezerv testi (antral folikül sayısı <5-7 veya AMH <0.5-1.1(105))

POR için risk faktörleri; ileri yaş, ileri endometriozis, ovaryan cerrahi, pelvik adezyonlar, artan vücut kitle indeksi, kronik sigara içimi, kemoterapi, radyoterapi, genital tüberküloz, pelvik enfeksiyonlar(klamidya), son yıllarda anlaşılan uterin arter embolizasyonu sayılabilir(106).

Yardımla üreme tekniklerinin uygulandığı populasyonun %10'unu oluşturan kötü yanıtlı hastalar, kontrollü over hiperstimülasyonuna yetersiz yanıt, yüksek oranda siklus iptalleri ve düşük gebelik oranları ile karakterize olup genel IVF başarı oranlarına ve maliyet etkinliğe olumsuz etkide bulunarak klinikte ümit kırıcı sonuçlara yol açmaktadır(3). İdeal KOH protokolleri arama, kullanılan gonadotropin dozlarını arttırma, farklı gonadotropin preparatlarını deneme, tedavi sikluslarına büyüme hormonu ekleme, mikrod doz flare up veya stop GnRH agonist gibi tedavi alternatiflerini uygulama, CC-HMG kombinasyonlarını deneme, doğal sikluslara dönüş gibi girişimlerle bu hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır(4,5,57). Kötü yanıtlı hastaların yönetiminde farklı KOH protokolleri tercih edilmektedir. IVF tedavisi sırasında meydana gelen prematür LH yükselmelerini önlemeye yönelik GnRH analoglarının ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslar söz konusudur(6,78). Prematür LH artışlarını önleme amacıyla GnRH analoglarının kullanıldığı sikluslarda meydana gelen ekstra ovarian supresyonu engellemek için ise GnRH analog dozunu ve kullanım süresini azaltmaya yönelik girişimler öne sürülmüştür (mikrod doz GnRH analog flare up protokolü)(7). GnRH analoglarının bu şekilde mini dozda kullanılmasının bile over fonksiyonlarının aşırı şekilde supresyonuna, daha başarılı klinik sonuçlar elde etmeksizin uzamış sikluslara ve artmış tedavi masraflarına yol açtığı, analogların over reseptörlerine direkt bağlanarak olası bir

direkt olumsuz etkiye neden olduğu bildirilmiştir(3). Son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan GnRH antagonistleri ise tedaviye geç folliküler fazda eklenerek hem prematür LH artışlarını engellerler, hem de azalmış over rezervi olan hastalarda kritik bir periyod olan erken folliküler fazda supresyona yol açmadan kötü yanıtı olgularda GnRH analoglarına bir tedavi alternatifi oluşturmaktadırlar(7,8).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın protokolü T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik kurul komitesi tarafından onaylanmıştır.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Hastanesi Tüp Bebek Birimi Arşivi'nden Mart 2012 ile Ağustos 2017 tarihleri arasındaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. ICSI uygulanan 24-47 yaş arası 178 düşük over rezervi olan olgunun dosyası tarandı. Demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve tedavi sonuçları kaydedildi.

Yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastaların tedaviye yanıtların belirlenmesi, hasta seçiminin uygun yapılabilmesi için kullanılan üç ayrı terim bulunmaktadır. Bunlar erken başlangıçlı ovaryan yetmezlik(POF-Prematur Ovarian Failure), Kötü ovaryan yanıt(POR – Poor Ovarian Responce) ve düşük ovaryan rezerv(DOR- Diminished ovarian reserve)dir. Düşük ovaryan rezervi diğer iki tanımdan(POF ve POR) ayrı tutmak önemlidir çünkü diğer iki tanım gayet net iken DOR kavramı genel olarak kabul edilmiş olduğu halde tanısı konusunda fikir birliği henüz oluşmamıştır.

Erken başlangıçlı ovaryan yetmezlik ya da erken menapoz olarak değerlendirilen durum ovaryan fonksiyonun 40 yaşından önce sonlanmasıyla ilişkilidir. Ve üç bulgunun varlığı ile tanımlanır:

1. En az 4 ay süreyle amenore
2. Azalmış serum östrojen konsantrasyonu
3. Birkaç hafta arayla ölçülen en az iki örnekte 40IU/L üzerinde artmış FSH serum konsantrasyonu.

POF ilişkili infertilite intrakonjugal yardımcı üreme teknikleriyle tedavi edilemez.

Buna karşılık POR tanımı DOR'a daha yakın bir durumdur. Bologna ESHRE konsensusu belirtilen üç durumdan 2'si olan kadınları POR olarak tanımlamıştır.

1. İleri anne yaşı veya POR için risk faktörlerinden herhangi birinin olması
2. Önceki kötü ovaryan cevap (geleneksel stimülasyon protokollerinde ≤ 3 oosit olması)
3. Anormal ovaryan rezerv testi (Antral folikül sayısı 5-7'den az olması, AMH<0.5-1.1)

Sonuç olarak bu tanıma dahil edilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması veya bir tane ovaryan siklusa girmiş olması gerekmektedir. Bu da düşük ovaryan rezervli ve hiçbir zaman yardımcı üreme tekniği uygulanmamış genç kadınların Bologna kriterlerini karşılanmamasına neden olmaktadır.

Cohen ve ark. ları 2015 yılında 215 çalışma arasından DOR tanımı yapan 14 çalışma bulmuşlar ve bu çalışmalarda 11 farklı DOR tanımlaması tespit etmişlerdir. Yaptıkları değerlendirme ve analizler sonucunda DOR tanımı için 2 bulgunun olması durumunda DOR tanısı koyulmasının daha uygun olacağını önermişlerdir.

Bunlar:

1. POR için herhangi bir risk faktörü bulunması

Ve / veya

2. Anormal ovaryan rezerv testi (antral folikül sayısı <5-7 veya AMH <0.5-1.1)

POR için risk faktörleri; ileri yaş, ileri endometriozis, ovaryan cerrahi, pelvik adezyonlar, artan vücut kitle indeksi, kronik sigara içimi, kemoterapi, radyoterapi, genital tüberküloz, pelvik enfeksiyonlar(klamidya), son yıllarda anlaşılan uterin arter embolizasyonu sayılabilir(106).

Biz de çalışmamızda bu konsensusa uygun olarak DOR için hasta seçiminde bu kriterler kullandık.(105)

Uygulanmış olan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon tipine göre “Antagonist + Gonadotropin 450 protokol, Gonadotropin 450 + Mikrodoz Agonist protokol ve Klomifen sitrat + Gonadotropin 300 + Antagonist protokol” olmak üzere hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup arasında siklus iptali, hCG günü endometrial kalınlık ve hCG günü bakılan östrojen seviyesi, toplanan toplam oosit sayısı, M1 ve M2 oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayı ve gradeleri, implantasyon oranları (β -hCG sonucuna göre), protokol maliyetleri ve gebelik başına düşen maliyet analizleri karşılaştırıldı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Tedavi protokollerini homojenize etmek için uterin anomaliler, uterin kaviteyi bozan myomlar, ileri endometriozis, hidrosalpenks, ovaryan cerrahi öykü ve endometrial polipler çalışma kapsamına alınmadı. Erkek faktörde ağır oligo-astenospermi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Tedavi Protokollerinin Uygulanışı

3.2.1. Mikrodoz flare grubu

21 gün süre ile oral kontraseptif kullandığımız hastalarda (etinil estradiol 0.03 mg + desogestrel 0.15 mg) ilaç bitiminde 3 gün ara verilmesini takiben estradiol (E2) değeri ile overlerin baskılandığı teyid edilerek 2 x 40 µgr leuprolide asetat başlanmıştır ve 3.günden itibaren 450 IU FSH ve HMG kombinasyonu eklenmiştir. Kliniğimizde bu kombinasyon rFSH 300IU için Gonal f ya da Puregon kullanılmakta, HMG 150IU için Merional 75IUx2 kullanılmaktadır. Leuprolid asetat kullanımına hCG gününe dek devam edilmiştir.

3.2.2. Klomifen sitrat + GnRH Antagonist grubu

Menstrüel siklusun 5.gününde klomifen sitrat 2*50mg (klomen 50mg) başlanmıştır. Klomen başlangıcından 1 gün sonra 300IU gonadotropin (rFSH) başlanmıştır. Kliniğimizde rFSH 300IU için Gonal f ya da Puregon

kullanılmaktadır. Tedavi başlangıcının 6.gününde ya da önde giden folikül çapı 13-14mm'e ulaştığı zaman prematür LH pikini önlemek amacıyla GnRH antagonisti Cetrorelix flakon (Cetrotide flakon 0.25 mg) 1x1 s.c veya Ganirelix flakon (Orgalutran flakon 0.25 mg) 1x1 s.c. başlanmıştır ve hCG gününde dahil olmak üzere devam edilmiştir.

3.2.3. GnRH Antagonist grubu

Menstrüel siklusun 3.gününde 450IU gonadotropin kombinasyonu (rFSH + HMG) başlanmıştır. Kliniğimizde bu kombinasyon rFSH 300IU için Gonal f ya da Puregon kullanılmakta, HMG 150IU için Merional 75IUx2 kullanılmaktadır. Başlangıcın 6.gününde ya da önde giden folikülün 13-14mm boyuta ulaşmasıyla prematür LH pikini önlemek amacıyla GnRH antagonisti Cetrorelix flakon (Cetrotide flakon 0,25 mg) 1x1 s.c veya Ganirelix flakon (Orgalutran flakon 0,25 mg) 1x1 s.c. başlanmıştır ve hCG günü de dahil yapılmaya devam edilmiştir.

Her üç protokolde de oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynı uygulanmış ve öncü folikül 18 mm olduğunda veya foliküllerden iki tanesi 17 mm olduğunda korionik gonadotropin alfa (ovitrelle 250 mcg s.c) veya üriner hCG 10.000 IU (pregnyl 5000 IU liyofilize ampul s.c) ile ovulasyon tetiklemesi yapılmıştır. Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-37 saat sonra gerçekleştirilmiştir. Oosit toplama işlemi sırasında tüm foliküller aspire edilmiştir. Fertilizasyon başarısızlığını en aza indirmek için, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu(ICSI), oosit toplama işleminden dört ila altı saat sonra gerçekleştirilir. Embriyolar ICSI sonrası yaklaşık 16-20 saat sonra kontrol edilir. Embriyolar morfolojik görünümüne (blastomer sayısı, büyüklüğü ve sitoplazmik parçalanma) göre derecelendirilir. Bir veya iki dereceli embriyolar yüksek veya kaliteli, üç veya dört dereceli olanlar düşük kalite olarak değerlendirilir. Embriyolar, üçüncü ve beşinci gün arasında intrauterin transfere geçer. Her hastaya luteal faz desteği olarak 90mg progesteron(Crinone%8 vajinal jel, Merck Serano, Türkiye) uygulanmaktadır. Serum β -hCG düzeyi, embriyo transferinden 14 gün sonra gebeliği saptamak için kontrol edilir.

Çalışmamızda maliyet hesabı oluştururken her bir protokolde kullanılan ilaçların Aralık 2017'deki fiyatları eczaneden temin edilmiş olup aşağıda listelenmiştir. Protokollerde ortak kullanılan ilaçlar maliyet hesabına dahil edilmemiştir.

Mikrodoz Flare Protokolü:

- OKS (Desolett): 19,27 TL
- GnRH Analoğu (Lucrin 5mg/ml 2.8flk): 68,01 TL
- Gonadotropin 300IU (Gonal f kullanıma hazır enjektör fiyat): 261,03 TL
- Gonadotropin 75IU (Merional): 40,01 TL

Klomifen Sitrat + GnRH Antagonist + Gonadotropin Protokolü:

- CC (Klomen 50mg 10tb): 11,58 TL
- Gonadotropin 300IU (Gonal f kullanıma hazır enjektör fiyat): 261,03 TL
- Gonadotropin 75IU (Merional): 40,01 TL
- GnRH Antagonist (Cetrotide 1 flk fiyat): 139,48 TL

Antagonist 450 Protokolü:

- Gonadotropin 300IU (Gonal f kullanıma hazır enjektör fiyat): 261,03 TL
- Gonadotropin 75IU (Merional): 40,01 TL
- GnRH Antagonist (Cetrotide 1 flk fiyat): 139,48 TL

Gonadotropin ve GnRH antagonist maliyeti hesaplanırken kullandığımız ikişerli ilaçlardan piyasa fiyatı en yüksek olanının fiyatı baz alınmıştır. Maliyetin maksimumunu hesaplamak amacıyla, kullandığımız gonadotropinlerden piyasadaki fiyatı en yüksek ilaç Gonal f'tir. GnRH antagonisti kullandığımız CC ve ANT450 gruplarında da Cetrotide ve Orgalutran ilaçlarının piyasa fiyatlarına baktığımızda en yüksek fiyatı olan Cetrotide olması nedeniyle maliyet hesabında Cetrotide üzerinden hesaplama yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 178 olgudan 107'si gonadotropin 450IU + GnRH antagonist(ANT450) protokolü uygulanan grupta, 22'si klomifen sitrat(100mg/gün) + gonadotropin (300 IU) + GnRH antagonist(CC) protokolü uygulanan grupta, 49'u gonadotropin 450 IU + Mikrod doz GnRH analog(MD) protokolü grubundaydı. (Tablo-3)

Tablo 3: Çalışmamızdaki Hastaların Demografik ve Laboratuvar Veri Analizleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	178	24,00	47,00	35,12	4,46
İnfertilite Süresi	178	1,00	25,00	5,92	4,21
Folikül Stimulan Hormon(FSH)	178	2,59	24,00	12,24	4,44
Östradiol(e2)	178	8,30	80,00	4,79	17,17
Anti Müllerian Hormon(AMH)	178	0,00	0,99	0,24	0,27
Antral Folikül Sayısı	178	0,00	8,00	4,75	1,92
Gonadotropin Başlama Dozu	178	300,00	450,00	432,72	47,68
Gonadotropin Toplam Dozu	178	1500,00	8550,00	3756,06	1109,76
İndüksiyon Süresi(Gün)	178	5,00	19,00	8,78	2,50
hCG Günü Estradiol(e2) Değeri	178	21,00	2696,00	825,07	546,48
hCG Günü Endometrial Kalınlık(mm)	178	0,00	16,00	9,01	1,94
Toplanan Oosit Sayısı	178	0,00	5,00	2,16	1,66
M1 Oosit	178	0,00	2,00	0,15	0,43
M2 Oosit	178	0,00	5,00	1,61	1,47
Germinal Vezikül Oosit	178	0,00	4,00	0,21	0,56

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların yaş ortalaması 35.12($\pm$ 4.46) idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. İnfertilite süresi ortalama 5.92 yıl ($\pm$ 4.21) iken gruplar arasındaki dağılım ortalaması ANT450 grubunda 5.93, CC grubunda 4.77, MD grubunda 6.38 olarak hesaplanmış, infertilite süresi açısından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (Ortalama değerler ANT450 grubunda 5.93, CC grubunda 4.77, MD grubunda 6.38, $p < 0.05$) (Tablo-3 ve Tablo-4)

Tablo 4: Yaş ve İnfertilite Sürelerine Göre Protokol Dağılımı ve Analizi

	Protokol	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Yaş	ANT450	107	34,8	4,26	>0,05
	CC	22	35,63	3,93	
	MD	49	35,59	5,09	
	Total	178	35,12	4,46	
İnfertilite Süresi	ANT450	97	5,93	4,66	<0,05
	CC	20	4,77	2,82	
	MD	47	6,38	3,67	
	Total	164	5,92	4,21	

Hastaların menstrüel siklus 3.gününde bakılan hormon panelinde FSH, Östradiol(e2), AMH değerleri bakılmış olup antral folikül sayımı yapılmıştır. FSH'ın gruplara göre dağılım ortalaması ANT450 grubunda 12.29, CC grubunda 10.18, MD 13.07 saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. ($p<0.05$) Östradiol'ün gruplara göre dağılım ortalaması ANT450 grubunda 40.58, CC grubunda 46.64, MD grubunda 42.17 saptandı. AMH'nın gruplara göre dağılım ortalaması ANT450 grubunda 0.11, CC grubunda 0.32, MD grubunda 0.26 saptandı. Hastaların menstrüel siklus 3.gününde bakılan bazal ultrasonda antral folikül sayı ortalaması $4.75(\pm 1.92)$ saptanırken gruplara göre dağılım ortalaması ANT450 grubunda 4.83, CC grubunda 4.57, MD grubunda 4.65 saptandı. AMH, östrojen ve antral folikül değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$)(Tablo-3 ve Tablo-5)

Tablo 5: FSH, e2, AMH, Antral Folikül Sayısı Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi

	Protokol	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Folikül Stimülan Hormon (FSH)	ANT450	107	12,29	3,72	<0,05
	CC	22	10,18	4,04	
	MD	49	13,07	5,69	
	Total	178	12,24	4,44	
Estradiol(e2)	ANT450	104	40,58	16,15	>0,05
	CC	22	46,64	15,63	
	MD	49	42,17	19,7	
	Total	175	41,79	17,17	
Anti Müllerian Hormon(AMH)	ANT450	10	0,11	0,14	>0,05
	CC	11	0,32	0,34	
	MD	19	0,26	0,27	
	Total	40	0,24	0,27	
Antral Folikül Sayısı	ANT450	107	4,83	1,91	>0,05
	CC	21	4,57	1,98	
	MD	49	4,65	1,95	
	Total	177	4,75	1,92	

KOH protokollerimizde kullanılan toplam gonadotropin doz ortalaması 3756.06($\pm$ 1109.76) saptandı. Gruplar arasındaki dağılıma bakacak olursak ANT450 grubunda 3754.48 IU, CC grubunda 2580.68 IU, MD grubunda 4287.24 IU kullanılarak en az CC grubunda kullanıldığı saptanmış ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.05$) İndüksiyon süresi açısından tüm hastaların ortalama indüksiyon süresi 8.78 gün($\pm$ 2.50), gruplar arası dağılımda ANT450 grubunun 8.3 gün, CC grubunun 9.0 gün, MD grubunun 9.6 gün sürdüğü saptandı ve ANT450 grubunda diğer gruplara göre kısa olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı.($p<0.05$) (Tablo-3 ve Tablo-6)

Tablo 6: Gonadotropin Başlama Dozu, Toplam Dozu ve İndüksiyon Süresi Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi

	Protokol	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Gonadotropin Başlama Dozu	ANT450	107	450	0	<0,05
	CC	22	310,22	35,06	
	MD	49	450	0	
	Total	178	432,72	47,68	
Gonadotropin Toplam Dozu	ANT450	107	3754,48	861,82	<0,05
	CC	22	2580,68	991,32	
	MD	49	4287,24	1244,99	
	Total	178	3756,06	1109,76	
İndüksiyon Süresi	ANT450	107	8,35	1,91	<0,05
	CC	22	9	3,4	
	MD	49	9,61	2,97	
	Total	178	8,78	2,5	

hCG günü ölçülen östradiol(e2) değeri tüm hastalarda ortalama 825.07($\pm$ 546.48)pg/ml saptandı. ANT450 grubunda 855.97($\pm$ 527.79), CC grubunda 877.76($\pm$ 645.27), MD grubunda 717.86($\pm$ 535.57) saptandı ve istatistiksel olarak fark bulunmadı($p>0.05$). hCG günü bakılan endometrial kalınlık ölçümü ortalaması 9.01mm($\pm$ 1.94), gruplar arası dağılımda ANT450 grubunda 9.15($\pm$ 1.92), CC grubunda 8.44mm(2.24), MD grubunda 8.84mm($\pm$ 1.91) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$). (Tablo-3 ve Tablo-7)

**Tablo 7: hCG Günü Endometrial Kalınlık ve Estradiol(e2) Değeri
Protokollere Dağılımı ve Analizi**

	Protokol	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
hCG Günü Endometrial Kalınlık	ANT450	93	9,15	1,92	>0,05
	CC	11	8,44	2,24	
	MD	35	8,84	1,91	
	Total	139	9,01	1,94	
hCG Günü Estradiol(e2) Değeri	ANT450	96	855,97	527,79	>0,05
	CC	21	877,76	645,27	
	MD	38	717,86	535,57	
	Total	155	825,07	546,48	

İndüksiyon sonrası toplanan oosit sayısı tüm hasta ortalaması $2.16(\pm 1.66)$ olup gruplar arası dağılımında ANT450 grubunda $2,35(\pm 1.67)$, CC grubunda $2,31(\pm 1.8)$, MD grubunda $1,67(\pm 1.5)$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$) M2 oosit çıktı ortalaması $1.61(\pm 1.47)$ saptanmış olup gruplar arası dağılım ANT450 grubunda $1.72(\pm 1.44)$, CC grubunda $1.95(\pm 1,61)$ MD grubunda $1.22(\pm 1.41)$ olarak gerçekleşmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($p>0.05$) Germinal Vezikül oosit çıktı ortalaması $0.2(\pm 0.56)$ saptanmış olup gruplar arası dağılım ANT450 grubunda $0.297(\pm 0.65)$, CC grubunda $0(\pm 0,00)$, MD grubunda $0.083(\pm 0.36)$ olarak gerçekleşmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.05$) (Tablo-3 ve Tablo-8)

Tablo 8: Toplanan Oosit Sayısı, M1 Oosit, M2 Oosit, Germinal Vezikül Oosit Sayılarının Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi

	Protokol	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Toplanan Oosit Sayısı	ANT450	107	2,35	1,67	>0,05
	CC	22	2,31	1,8	
	MD	49	1,67	1,5	
	Total	178	2,16	1,66	
M1 Oosit	ANT450	107	0,15	0,43	>0,05
	CC	22	0,04	0,21	
	MD	49	0,18	0,48	
	Total	178	0,15	0,43	
M2 Oosit	ANT450	107	1,72	1,44	>0,05
	CC	22	1,95	1,61	
	MD	49	1,22	1,41	
	Total	178	1,61	1,47	
Germinal Vezikül Oosit	ANT450	107	0,29	0,65	<0,05
	CC	22	0	0	
	MD	49	0,08	0,36	
	Total	178	0,21	0,56	

Değerlendirmeye alınan 178 hastanın tamamının 26'sında(%14.6) embriyo transferi sonrasında 15.gün bakılan β -hCG değeri pozitif saptandı. β -hCG pozitif olanların %76.9'u ANT450 grubundan, %3.8'i CC grubundan, %19.2'si MD grubundan oluşmaktadır. ANT450 grubunda β -hCG pozitiflik oranı %18.7, CC grubunda β -hCG pozitiflik oranı %4.5, MD grubunda β -hCG pozitiflik oranı %10.2 saptandı. Tüm hastalara bakarak gruplar arasında β -hCG pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.($p>0.05$)(Tablo-9)

Tablo 9: β -hCG Sonucunun Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi

			İndüksiyon Protokolü			Total
			ANT450	CC	MD	
β-hCG	Negatif(-)	Sayı	87	21	44	152
		β-hCG içi yüzde	57,20%	13,80%	28,90%	100%
		Protokol içi yüzde	81,30%	95,50%	89,80%	85,40%
	Pozitif(+)	Sayı	20	1	5	26
		β-hCG içi yüzde	76,90%	4,50%	19,20%	100%
		Protokol içi yüzde	18,70%	4,50%	10,20%	14,60%
Total	Sayı	107	22	49	178	
	β-hCG içi yüzde	60,10%	12,40%	27,50%	100%	
	Protokol içi yüzde	100%	100%	100%	100%	
Tüm hastalarda β-hCG oranları p>0,05						

Ovulasyon indüksiyonu yapılan 178 hastada siklus iptali oranı %13.5(24 siklus) saptandı. Gruplara göre dağılımda ANT450 grubunda %9.3, CC grubunda %13.6, MD grubunda %22.4 siklus iptali saptandı. Tüm hastalar arasında ANT450 grubunun siklus iptal oranı %41.7, CC grubunun siklus iptal oranı %12.5, MD grubunun siklus iptal oranı %45.8 olarak saptandı. Tüm hastalara bakarak gruplar arasında siklus iptali oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.($p>0.05$)(Tablo-10)

Tablo 10: Siklus İptali Olan Vakaların Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi

			İndüksiyon Protokolü			Total
			ANT450	CC	MD	
Siklus İptali	İptal	Sayı	10	3	11	24
		Siklus iptali içi yüzde	41,70%	12,50%	45,80%	100%
		İndüksiyon Protokolleri içi yüzde	9,30%	13,60%	22,40%	13,50%
	Devam	Sayı	97	19	38	154
		Siklus iptali içi yüzde	63,00%	12,30%	24,70%	100%
		İndüksiyon Protokolleri içi yüzde	90,70%	86,40%	77,60%	86,50%
Total		Sayı	107	22	49	178
		Siklus iptali içi yüzde	60,10%	12,40%	27,50%	100%
		İndüksiyon Protokolleri içi yüzde	100%	100%	100%	100%
Tüm hastalarda siklus iptali oranları p>0,05						

Değerlendirmeye alınan 178 hastadan siklus iptalleri sonrasında embriyo transferine devam eden hastalar arasında β -hCG pozitiflik oranı totalde %13.5 sayısal olarak 24 kişi saptandı. Gruplar arası dağılımı değerlendirildiğinde ANT450 grubunun β -hCG pozitiflik oranı %20.6, CC grubunun β -hCG pozitiflik oranı %5.3, MD β -hCG pozitiflik oranı %13.2 saptandı. Tüm gruplar içindeki β -hCG pozitiflik oranı ise ANT450 grubunda %76.9, CC grubunda %3.8, MD grubunda %19.2 saptandı. Embriyo transferi yapılan hastalar arasında gruplara göre gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.($p>0.05$)(Tablo-11)

Tablo 11: Embriyo Transferi Yapılan Hastalar Arasında β -hCG Sonucunun Protokollere Göre Dağılımı ve Analizi

			İndüksiyon Protokolü			Total
			ANT450	CC	MD	
β-hCG	Negatif (-)	Sayı	77	18	33	128
		β-hCG içi yüzde	60,20%	1401,00%	25,80%	100%
		Protokol içi yüzde	79,40%	94,70%	86,80%	83,10%
	Pozitif (+)	Sayı	20	1	5	26
		β-hCG içi yüzde	76,90%	3,80%	19,20%	100%
		Protokol içi yüzde	20,60%	5,30%	13,20%	16,90%
Total		Sayı	97	19	38	154
		β-hCG içi yüzde	63,00%	12,30%	24,70%	100%
		Protokol içi yüzde	100%	100%	100%	100%
Embriyo Transferi Yapılan Hastalarda β-hCG Oranları p>0,05						

Maliyet hesabı yapıldığında en düşük maliyet klomifen sitrat grubunda izlendi, bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ortalama değerler, antagonist 450, klomifen 300 ve mikrodaz 450 gruplarında sırası ile 3238TL, 2924TL ve 3573TL olarak hesaplandı ($p=0.026$). Gebelik başına düşen maliyet hesaplanırken her grubun kendi içindeki toplam maliyeti, o grubun gebelik sayısına bölünerek elde edildi. Buna göre MD grubunda 6347TL ile gebelik maliyeti en düşük saptandı. CC grubunda ise 65405TL ile en yüksek saptandı.

Tablo 12: Protokoller Arası Maliyet Analizi

Protokoller Arası Maliyet Analizi						
Protokol	N	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	P
ANT450	107	3238.35	1032.23	1457.6	6572.4	0.026
CC	22	2924.41	481.87	2119.6	3629.8	
MD	49	3573.36	1115.91	1846.1	6995.4	
Total	178	3291.77	1021.66	1457.6	6995.4	

Tablo 13: Gebelik Başına Düşen Maliyet Tablosu

Gebelik Başına Düşen Maliyet				
Protokol	N	Gebelik Sayısı	Grup Toplam Maliyet (TL)	Gebelik Başına Düşen Maliyet (TL)
ANT450	107	20	355492,36	17774,61
CC	22	1	65405,45	65405,45
MD	49	26	165038,44	6347,63

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kâmil Hastanesi Tüp Bebek Birimi Arşivi'nden Mart 2012 ile Ağustos 2017 tarihleri arasındaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. ICSI uygulanan 24-47 yaş arası 178 olguda, düşük over rezervi olan hastaların dosyaları taranarak oluşturuldu.

İnfertilite üzerine yapılan çalışmalarla tarihsel süreçte birçok değişim ve bu yolda karşılaşılan yeni sorunlar ile bunların çözülmesi için başka yöntem ve tedaviler gelişti. Örneğin GnRH agonistlerinin kullanılmaya başlanması ile doğal sikluslarda %20'lere varan prematür endojen LH artışı, %2'ye düştü(107). Agonistlerin kullanılmasıyla embriyo kalitesini arttırmaktan ziyade total oosit sayısının ve embriyo sayısının artması ile gebelik oranlarında artış izlendi(108). Buna karşın agonistlerin uzun pituitar desensitizasyon periyodu nedeniyle tedavi uzamış, hastalar östrojen yoksunluk semptomları yaşamış, kullanılan gonadotropin miktarı artmış ve dolayısı ile OHSS riski de artmıştı(108,109). Agonistlerin istenmeyen etkilerini taşımayan ancak aynı oranda endojen LH supresyonu yapabilecek ürünlere ihtiyaç duyuldu ve bunun sonucunda GnRH antagonist preparatları kullanılmaya başlandı(108).

Gebelik başarısını arttırmak, maliyeti düşürmek ya da hasta konforunu artırmak amacıyla yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda kullanılan ovulasyon protokolleri, sperm hazırlama uygulamaları, oosit kalitesinin belirlenmesine dair belirteçlerin kullanımı, farklı embriyo kültür teknikleri, kaliteli embriyo seçim kriterleri, IVF öncesi siklusa endometrial biyopsi, asiste hatching, embriyo kriyoprezervasyonu gibi stratejilerdir. KOH protokolleri üzerine yapılan çalışmalarda temel amaç iyi kalitede embriyo ve klinik gebelik elde etmek üzerine kurgulanmaktadır. Yalnız çalışma sonuçları embriyo kalitesi ve klinik gebelik oranlarının benzer olduğunu göstermiş, kısmi farklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yine

bu çalışmalar göstermiştir ki temel amaç dışında hastaların ve sağlık personelinin daha kısa zaman harcayarak ve maliyet etkin şekilde yardımcı üreme tekniklerinden faydalanmaları mümkündür. Bu sebeple bu çalışmaları yaparken elde edilen sonuçlar sadece başarı odaklı olmayıp aynı zamanda tedavi süresini kısaltmak ve maliyeti düşürmek açısından da değerlendirilmelidir.

Yapılan birkaç çalışmayı değerlendirirsek, 2015 yılında Philippe Merviel ve ark.larının yaptığı 440 hastanın dahil edildiği bir çalışmada mikrod doz flare, long protokol ve antagonist protokol karşılaştırılmasında mikrod doz grubunda elde edilen ve transfer edilen embriyo sayısı diğerlerine göre anlamlı yüksek saptanırken, implantasyon başarısı ve gebeliğin devamı açısından protokoller arasında fark saptanmamıştır(110). 2005 yılında Stefania Malmusi ve ark.larının yaptığı 70 hastanın katıldığı çalışmada GnRH antagonist ve mikrod doz flare protokolleri karşılaştırılmış ve oosit sayısı, embriyo sayısı ve embriyo kalitesi mikrod dozda daha yüksek bulunmasına karşılık implantasyon başarısı ve devam eden gebelik sonucu açısından istatistiksel fark bulunmamıştır(111).

2001 yılı başlarında, Akman ve ark. 48 POR üzerinde GnRH agonist flare protokolünü çoklu doz GnRH antagonist protokolü ile karşılaştırmış ve implantasyon, gebelik oranları gibi klinik sonuçların benzer etkinlikte olduğu öne sürülmüştür. Siklus iptali oranları, stimülasyon süresi, elde edilen oosit ve embriyo kalitesinde önemli bir farklılık bulunmadığını bulmuşlardır(112).

Kasım 2014'te İran'da yapılan 184 hastanın katıldığı Lerozol+Gonadotropin+Antagonist ve Kломifen Sitrat+Gonadotropin+Antagonist protokollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hCG günü bakılan endometrial kalınlık letrozol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış. Fertilizasyon oranı, kimyasal ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İndüksiyon protokolleri boyunca uygulanan gonadotropin düzeyleri de her iki grupta benzer saptanmıştır(113).

Yardımcı üreme tekniklerinde düşük over rezervi olan hastalarda çalışma yaparken en çok yaşanan problemlerden biri de hasta seçimi yaparken kullanılacak kriterlerin oluşturulmasıdır. Çünkü yıllar boyunca erken

başlangıçlı ovaryan yetmezlik (POF-Prematur Ovarian Failure), kötü ovaryan yanıt (POR – Poor Ovarian Responce) ve düşük ovaryan rezerv (DOR-Diminished ovarian reserve) gibi birden çok tanımlama ile hastalar gruplanmak istense de bu tanımlar arasında ayırım yapmak siyah ve beyaz ayırımı kadar net değildir. En son 2011 Bologna ESHRE konsensusu ile kötü ovaryan yanıtın(POR) sınırları çizilmiş ve kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre;

Belirtilen üç durumdan ikisi olan kadınlar POR olarak tanımlanmıştır.

1. İleri anne yaşı veya POR için risk faktörlerinden herhangi birinin olması
2. Önceki kötü ovaryan cevap (geleneksel stimülasyon protokollerinde ≤ 3 oosit olması)
3. Anormal ovaryan rezerv testi (Antral folikül sayısı 5-7'den az olması, AMH<0.5-1.1)

Sonuç olarak bu tanıma dahil edilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması veya 1 tane ovaryan siklusa girmiş olması gerekmektedir. Bu da düşük ovaryan rezervli ve hiçbir zaman YÜT almamış genç kadınların Bologna kriterlerini karşılamamasına neden olmuştur.

Düşük ovaryan rezervi diğer iki tanımdan (POF ve POR) ayrı tutmak önemlidir çünkü diğer iki tanım gayet net iken DOR kavramı genel olarak kabul edilmiş olduğu halde tanısı konusunda fikir birliği henüz oluşmamıştır. Cohen ve ark.ları 2015 yılında 215 çalışma arasından DOR tanımı yapan 14 çalışma bulmuşlar ve bu çalışmalarda 11 farklı DOR tanımlaması tespit etmişlerdir. Yaptıkları değerlendirme ve analizler sonucunda DOR tanımı için 2 bulgunun olması durumunda DOR tanısı koyulmasının daha uygun olacağını önermişlerdir. Bunlar:

1. POR için herhangi bir risk faktörü bulunması
Ve / veya
2. Anormal ovaryan rezerv testi (antral folikül sayısı <5-7 veya AMH <0.5-1.1)

POR için risk faktörleri; ileri yaş, ileri endometriozis, ovaryan cerrahi, pelvik adezyonlar, artan vücut kitle indeksi, kronik sigara içimi, kemoterapi, radyoterapi, genital tüberküloz, pelvik enfeksiyonlar(klamidya), son yıllarda anlaşılan uterin arter embolizasyonu sayılabilir(106).

Biz de çalışmamızda bu konsensusa uygun olarak DOR için hasta seçiminde bu kriterleri kullandık.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (~35yıl). İnfertilite süresi açısından CC grubu ortalaması 4.77 ile en düşük süreye sahipken, MD grubu ortalaması ise 5.92 ile en yüksek infertilite süresine sahip olduğu saptandı. Ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

Hastaların menstrüel siklus 3.gününde bakılan hormon panelinden FSH'nin gruplara göre dağılım ortalaması ANT450 grubunda 12.29, CC grubunda 10.18, MD 13.07 saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. AMH, östradiol ve antral folikül sayımı sonuçlarında anlamlı değer saptanmadı. Çalışma gruplarındaki bu farkın sonuçlar üzerine etkisi bilinmiyor ancak daha yüksek katılım ve dengeli gruplarla oluşturulacak başka çalışmalar infertilite süresiyle bağlantılı sonuçlara daha çok katkı sağlayacaktır.

KOH protokollerimizde kullanılan toplam gonadotropin doz ortalaması 3756.06($\pm$ 1109.76) saptandı. Gruplar arasındaki dağılıma bakacak olursak ANT450 grubunda 3754.48 IU, CC grubunda 2580.68 IU, MD grubunda 4287.24 IU kullanılarak en az CC grubunda kullanıldığı saptandı ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu farktan kaynaklı CC ile kombine tedavinin gonadotropin dozunu azaltabileceği düşünüldü. İndüksiyon süresi açısından tüm hastaların ortalama indüksiyon süresi 8,78 gün ($\pm$ 2.50), gruplar arası dağılımda ANT450 grubunun 8.3 gün, CC grubunun 9.0 gün, MD grubunun 9.6 gün sürdüğü saptandı ve ANT450 grubunda diğer gruplara göre kısa olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Süre açısından daha kısıtlı bir süreye sahip hastalarda ANT450 protokolünün daha makül olduğu anlaşıldı.

hCG günü bakılan östradiol(e2) değeri tüm hastalarda ortalama 825.07($\pm$ 546.48)pg/ml saptandı. ANT450 grubunda 855.97($\pm$ 527.79), CC

grubunda 877.76($\pm$ 645.27), MD grubunda 717.86($\pm$ 535.57) saptandı ve istatistiksel olarak fark bulunmadı. hCG günü bakılan endometrial kalınlık ölçümü ortalaması 9.01mm($\pm$ 1.94), gruplar arası dağılımda ANT450 grubunda 9.15($\pm$ 1.92), CC grubunda 8.44mm(2.24), MD grubunda 8.84mm($\pm$ 1.91) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

2005 yılında, K. Mohamed ve ark.larının yaptığı agonist ve antagonist protokol karşılaştırmasında hCG günü e2 düzeylerinde agonist protokolde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik farkının çıkması agonist kullanımının flare etkisiyle açıklanmıştır(114).

2017 yılında Siristatidis ve ark.larının 58 DOR tanılı hastayla prospektif olarak CC+gonadotropin, geleneksel uzun agonist protokol ve antagonist protokolü karşılaştırdıkları çalışmada stimülasyon sonrası OPU'da çıkan oosit sayısının geleneksel protokollerde daha yüksektiği saptanmış ancak klinik gebelik, canlı doğum, abort oranlarında protokoller arası fark saptanmamıştır(115).

Bizim çalışmamızda stimülasyon sonrası OPU'da çıkan oosit ve oosit kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Oosit sayı ve kalitesinde gruplar arası fark saptanan çalışmalar incelendiğinde bu farkın hasta seçimi ve klinik başarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Daha doğru bir analiz için daha çok katılımın olduğu geniş tabanlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda gebelik değerlendirmesinde embriyo transferinden 2 hafta sonra bakılan β -hCG sonucu referans alınarak implantasyon oranı değerlendirildi. Buna göre değerlendirmeye alınan 178 hastanın tamamının 26'sında(%14.6) embriyo transferi sonrasında 15.gün bakılan β -hCG değeri pozitif saptandı. β -hCG pozitif olanların %76.9'u ANT450 grubundan, %3.8'i CC grubundan, %19.2'si MD grubundan saptandı. ANT450 grubunda β -hCG pozitiflik oranı %18.7, CC grubunda β -hCG pozitiflik oranı %4.5, MD grubunda β -hCG pozitiflik oranı %10.2 saptandı. Tüm hastalara bakarak gruplar arasında β -hCG pozitiflik oranlarında (implantasyon oranı) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ovulasyon indüksiyonu yapılan 178 hastada siklus iptali oranı %13.5(24 siklus) saptandı. Gruplara göre dağılımda ANT450 grubunda %9.3, CC grubunda %13.6, MD grubunda %22.4 siklus iptali saptandı. Tüm hastalar arasında ANT450 grubunun siklus iptal oranı %41.7, CC grubunun siklus iptal oranı %12.5, MD grubunun siklus iptal oranı %45.8 olarak saptandı. Tüm hastalara bakarak gruplar arasında siklus iptali oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Değerlendirmeye alınan 178 hastadan siklus iptalleri sonrasında embriyo transferine devam eden hastalar arasında β -hCG pozitiflik oranı totalde %13.5 sayısal olarak 24 kişi saptandı. Gruplar arası dağılımı değerlendirildiğinde ANT450 grubunun β -hCG pozitiflik oranı %20.6, CC grubunun β -hCG pozitiflik oranı %5.3, MD β -hCG pozitiflik oranı %13.2 saptandı. Tüm gruplar içindeki β -hCG pozitiflik oranı ise ANT450 grubunda %76.9, CC grubunda %3.8, MD grubunda %19.2 saptandı. Embriyo transferi yapılan hastalar arasında gruplara göre gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tüm gruplardaki implantasyon oranı, siklus iptali oranı ve embriyo transferi yapılanlar arasındaki implantasyon oranları arasında benzer çalışmaların da gösterdiği gibi indüksiyon protokollerinin birbirlerine üstünlüğü saptanmadı.

Yaptığımız çalışmada protokoller arası maliyet analizinde MD grubu maliyet ortalaması en yüksek saptanırken, CC grubu maliyet ortalaması en düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.02$). Ancak maliyet hesabı yaparken sadece protokol odaklı değerlendirmenin yanlış yönlendirebileceği düşünülerek gebelik başına düşen maliyet de manuel olarak hesaplandı. Protokol gruplarının toplam maliyetleri aynı protokol grubunda saptanan gebelik sayısına bölünerek gebelik başına düşen maliyet hesabı çıkartıldı. Sonucunda MD grubunda gebelik başına düşen maliyet diğer gruplara göre çok daha düşük saptandı. Yine aynı değerlendirmeye göre en yüksek maliyet CC grubunda bulundu.

Her iki maliyet hesabında da bir hastanın gebelik elde edinceye kadar hangi protokollerde kaç kere tedavi aldığını hesaplamadığımız için daha doğru verilerin hasta bazlı olarak yapılan maliyet hesabıyla çıkartılabileceğini düşünüyoruz.



6. SONUÇ

İnfertil çiftlerin temel istekleri çocuklarını sağlıklı bir şekilde dünyaya getirmektir ve sağlık çalışanları olarak bizler de bu amaçla tedavilerden en yüksek düzeyde başarıyı elde etmek için çabalarız. Bu çabayla over rezervi, oosit kalitesi, sperm kalitesi, embriyo kalitesi, embriyonun korunması, embriyonun transferi, uterusun gebeliğe hazırlanması, tedavi komplikasyonları gibi birçok parametre değerlendirilirken çok yol kat etmiş olsak da hala açıklayamadığımız mikro düzeyde anlaşılması beklenen uzun soluklu bir yarışın başındayız. Dekatlar boyunca gelişme gösterdiğimiz üreme tıbbında başarılı sonucun sadece gebelik başarısını artırmak olmadığı açıktır. Yardımcı üreme teknikleri çocuk sahibi olmayı bekleyen birçok hasta için umut verici bir tedavi yolu olsa da bu yolda harcanan emek, zaman ve maliyet büyüklüğü bu tedaviden ihtiyacı olan herkesin faydalanmasının önündeki en büyük engeldir. Tedavinin daha başarılı olmasının yanında ulaşılabilir ve daha az maliyetli hale getirilmesiyle daha çok hastanın bundan faydalanması sağlanmalıdır.

Ovulasyon indüksiyonlarında hangi yöntemin daha başarılı ve daha maliyet etkin olduğuna karar verebilmek için hasta seçimi kriterlerinin, tedavi protokollerinin, uygulanacak indüksiyon protokolü yanında ek medikal desteğin, bu işlemlerin yapıldığı klinik koşullarının analizi ile birlikte çok daha yüksek katılımı oluşturulacak bağımsız büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Speroff, L, Fritz, MA . Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7 th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
2. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 01 Mayıs 1997;104(5):521–7. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11525.x>
3. Tazegül A, Görkemli H, Özdemir S, Aktan TM. Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 12 Kasım 2008;278(5):467–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18335226>
4. Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. J Assist Reprod Genet. Kasım 2003;20(11):455–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14714824>
5. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarikamiş B, Camlibel T, Benhabib M. Clinical pregnancy rates in an IVF program. Use of the flare-up protocol after failure with long regimens of GnRH-a. J Reprod Med. Mayıs 2001;46(5):485–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396377>
6. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRH Antagonist/Letrozole Versus Microdose GnRH Agonist Flare Protocol in Poor Responders Undergoing In Vitro Fertilization. Taiwan J Obstet Gynecol. Eylül 2010;49(3):297–301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056314>
7. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, vd. Management of poor responders in IVF. Reprod Biomed Online. Şubat 2005;10(2):235–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15823231>
8. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. Hum Reprod. Mayıs 2001;16(5):868–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331630>
9. Franco JG, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli J, vd. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. Kasım 2006;13(5):618–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169170>

10. Song D, Shi Y, Zhong Y, Meng Q, Hou S, Li H. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\ICSI procedures: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;204:36–43. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.498>
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100:341–8. Available at: <http://>
12. Çepni PDİ, Çebi UDŞŞ. Ovaryan Siklus ve Ovulasyon Fizyolojisi. İçinde: Pabuçcu PDR, Fıçıcıoğlu PDC, Baysal PDB, editörler. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri Ve Cerrahisi. 1. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2017. s. 3–7.
13. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod.* 01 Mayıs 2005;20(5):1144–7. Available at: <http://academic.oup.com/humrep/article/20/5/1144/2356853/Definition-and-prevalence-of-subfertility-and>
14. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* Eylül 2003;18(9):1959–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923157>
15. Vayena Patrick Rowe P David Griffin EJ, Vayena E, Rowe PJ, David Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction (2001: Geneva, Switzerland) Current practices and controversies in assisted reproduction : report of a WHO meeting / editors. 2001;17–21. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42576/1/9241590300.pdf>
16. Wilcox a J, Weinberg CR, Baird DD. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Hum Reprod.* 1998;13(2):394–7.
17. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril.* 1994;62(1):54–62.
18. The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod.* 2000;15(3):723–32.
19. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):13–7.
20. Martinez, AR, Bernardus, RE, Vermeiden J. Time schedules of 50 intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol.* 1994;8:1.

21. Meyer, WR, Smith, PM, Clark, MR . 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*. 1996;66:435.
22. Wentz A. Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects. *Clin Obs*. 1979;22:169.
23. Wentz A. Endometrial biopsy in the evaluation of infertility. *Fertil Steril*. 1980;33:121.
24. Evers JL, de Haas HW, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Hum Reprod*. Mayıs 1998;13(5):1206–9.
25. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1998;83(12):4177–88. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.83.12.5296>
26. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. Mart 2000;15(3):723–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686227>
27. Cahill DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? Analysis and future prospects. *Hum Reprod*. Mayıs 2002;17(5):1135–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980728>
28. Barbiari R. Female infertility. İçinde: Strause J, Barbiari R, editörler. *Reproductive Endocrinology*. 5. baskı Pennsylvania: Saunders; 2004. s. 633–68.
29. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, vd. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998;70(2):207–13.
30. Evers JL, de Haas HW, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Hum Reprod*. Mayıs 1998;13(5):1206–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647548>
31. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab*. Mart 1996;81(3):1038–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772573>
32. Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, vd. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. Temmuz 1999;72(1):63–5. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428149>

33. Reame NE, Wyman TL, Phillips DJ, de Kretser DM, Padmanabhan V. Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cycling women. *J Clin Endocrinol Metab.* Eylül 1998;83(9):3302–7. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.83.9.5130>

34. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. *Fertil Steril.* Nisan 1999;71(4):658–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10202875>

35. Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, vd. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod.* Mayıs 1997;12(5):1028–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194660>

36. Speroff L. The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 01 Eylül 2002;29(3):397–410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12353664>

37. Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development? *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2002;87(12):5746–50. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2002-020622>

38. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJM, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CWN, vd. Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod.* Mart 2003;18(3):495–501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615813>

39. Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 1996;81(5):1946–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626862>

40. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod.* Haziran 2002;17(6):1424–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042254>

41. Mastrominas, Pistofidis, Dimitropoulos. Fertility Outcome after Outpatient Hysteroscopic Removal of Endometrial Polyps and Submucous Fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Ağustos

- 1996;3(4, Supplement):S29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074176>
42. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu. 1. baskı. Kahraman S, Yakın K, editörler. Ovulasyon İndüksiyonu. İstanbul: İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi; 2000.
43. 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. *Fertil Steril*. Eylül 2005;84(3):555–69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169382>
44. Meldrum DR. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44:314.
45. 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. *Fertil Steril*. Nisan 1990;53(4):627–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2108057>
46. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu. Esin Ofset; 2000.
47. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. Yardımla Üreme Teknikleri. İçinde: Uygulama Kılavuzu. 2011.
48. Pellicer A, Simon C, Miro F. Ovarian response and outcome of in-vitro fertilization in patients treated with gonadotropin-releasing hormone analogues in different phases of the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 1989;4:285.
49. GA SR, ES S, HL J, JF K. A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1992;58(4):744–9.
50. 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*. Eylül 1988;50(3):400–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3137095>
51. D. F, J. F, J. A, D. D, J. S, Z. B-R. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1994;62(2):343–6.
52. Dirnfeld 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. *Fertil Steril*.

1999;72(3):406–11.

53. 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. *İçinde: Fertility and Sterility*. 2002. s. 699–704.

54. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *İçinde: Fertility and Sterility*. 2002. s. 757–62.

55. 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. *Fertil Steril*. 1997;67(3):463–8.

56. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: Predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril*. 2001;76(6):1185–90.

57. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: A systematic review. *C. 9, Human Reproduction Update*. 2003. s. 61–76.

58. Spandorfer S, Navarro J, Kump LM, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. “Co-Flare” stimulation in the poor responder patient: Predictive value of the flare response. *İçinde: Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2001. s. 629–33.

59. 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. *Fertil Steril*. 1997;67(1):93–7.

60. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69(3):419–24.

61. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *C. 73, Fertility and Sterility*. 2000. s. 667–76.

62. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1994;61(5):880–5.

63. Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, Scott RTJ, Miller BT. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for

ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999;72(6):1018–23.

64. Yakin K, Kahraman S, Kumtepe Y. “ART programında uzun süreli düşük doz GnRH analogu ile kötü yanıt gözlenen olgularda mikrod doz GnRH analogu bir alternatif oluşturabilir mi?” *Türk Fertil Derg*. 2000;3:55.

65. Thompson KA, Lapolt PS, Rivier J, Henderson G, Dahl KD, Meldrum DR. Gonadotropin Requirements of the Developing Follicle. *Fertil Steril*. 1995;63(2):273–6.

66. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Liu HC, Rosenwaks Z. Clomiphene citrate and hMG: An alternative stimulation protocol for selected failed in vitro fertilization patients. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12(1):8–12.

67. Meldrum DR, Rivier J, Garzo G. Successful pregnancies with unstimulated cycle oocyte donation using an antagonist of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril*. 1994;61:556.

68. Obery?? JJL, Mannaerts BMJL, Huisman JAM, Timmer CJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of ganirelix (Antagon/Orgalutran). Part II. Dose-proportionality and gonadotropin suppression after multiple doses of ganirelix in healthy female volunteers. *Fertil Steril*. 1999;72(6):1006–112.

69. The ganirelix dose-finding study group. a double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle . *Hum Reprod*. 1998;13:3023.

70. Al-Inany HG, Abou-Setta a M, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):640–9.

71. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, vd. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 2001;75(1):38–45.

72. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod*. 2000;15(6):1211–6.

73. Kol S. Embryo implantation and GnRH antagonists in ART: lower embryo implantation? *Hum Reprod*. 2000;15:1881.

74. Westergaard LG, Laursen SB, Yding Andersen C. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2000;15(5):1003–8.

75. 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. *C. 95, Fertility and Sterility*. 2011. s. 164–9.
76. Mahutte NG, Arici A. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in poor responders. *C. 87, Fertility and Sterility*. 2007. s. 241–9.
77. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, vd. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;10:CD008046.
78. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, vd. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: A prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod*. 2010;25(3):683–9.
79. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2008;89(3):554–61.
80. Phelps JY, Levine AS, Hickman TN, Zacur HA, Wallach EE, Hinton EL. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil Steril*. Haziran 1998;69(6):1015–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627286>
81. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update*;2(6):483–506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111183>
82. Wikland M, Borg J, Hamberger L, Svalander P. Simplification of IVF: minimal monitoring and the use of subcutaneous highly purified FSH administration for ovulation induction. *Hum Reprod*. Ağustos 1994;9(8):1430–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989500>
83. Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod*. 01 Ekim 2009;24(10):2389–94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19608565>
84. 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. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(1):60–6.
85. Fauser BCJM, Nargund G, Andersen AN, Norman R, Tarlatzis B, Boivin J, vd. Mild ovarian

- stimulation for IVF: 10 years later. C. 25, Human Reproduction. 2010. s. 2678–84.
86. Urman B, Yakin K. New Turkish legislation on assisted reproductive techniques and centres: A step in the right direction? C. 21, Reproductive BioMedicine Online. 2010. s. 729–31.
87. van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers H a, Leerentveld R a, Scholtes MC, Zeilmaker GH, vd. Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1992;7(3):349–50.
88. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. Fertil Steril. 1992;58(2):356–60.
89. Licciardi FL, Schwartz LB, Schmidt-Sarosi C. A tenaculum improves ovarian accessibility during difficult transvaginal follicular aspiration: a novel but simple technique. Fertil Steril. Mart 1995;63(3):677–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851608>
90. Wisanto A, Bollen N, Camus M. Effect of trans-uterine puncture during transvaginal oocyte retrieval on the results of human in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1989;7:790.
91. Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco L a, Pasqualini RS. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. Hum Reprod. 1998;13(10):2703–5.
92. Ubaldi F, Nagy Z, Janssenwillen C, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Ovulation by repeated human chorionic gonadotrophin in “empty follicle syndrome” yields a twin clinical pregnancy. Hum Reprod. Mart 1997;12(3):454–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9130739>
93. Papier S, Lipowicz R, De Vincentiis S, Nodar F, Olmedo SB, Acosta A. Pregnancy obtained by the transfer of frozen-thawed embryos originating from a rescued empty follicle syndrome cycle. Fertil Steril. Eylül 2000;74(3):603–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973665>
94. 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. Fertil Steril. 1993;59(6):1313–5.
95. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. J Assist Reprod Genet. 1993;10(1):72–7.
96. Nargund G, Parsons J. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro

fertilization. C. 10, Human Reproduction. 1995. s. 1555.

97. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. J Assist Reprod Genet. 1997;14(6):343–6.

98. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod. Eylül 2002;17(9):2287–99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202415>

99. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. Hum Reprod. Mayıs 1993;8(5):653–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8314955>

100. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. Mayıs 2000;73(5):883–96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785212>

101. Dourron NE, Williams DB. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. Semin Reprod Endocrinol. 15 Kasım 1996;14(4):355–65. Available at: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1067980>

102. van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. J Clin Endocrinol Metab. Kasım 1997;82(11):3597–602. Available at: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.82.11.4369>

103. Rabau E, David A, Serr DM, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. Am J Obstet Gynecol. 01 Mayıs 1967;98(1):92–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6023499>

104. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Dehaene JL, Verbecq P, Renouard O. Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. Fertil Steril. Ekim 1989;52(4):553–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2509248>

105. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. J Assist Reprod Genet. 2015;32(12):1709–12.

106. Jirge P. Poor ovarian reserve. J Hum Reprod Sci. 2016;9(2):63. Available at: <http://www.jhrsonline.org/text.asp?2016/9/2/63/183514>

107. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazábal A, Remohí J, Simón C, vd. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). Hum Reprod.

Aralık 2001;16(12):2533–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726570>

108. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*;8(3):279–90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12078838>

109. Shapiro DB. An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction. *Fertil Steril*. Temmuz 2003;80 Suppl 1:S1-7-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12831912>

110. Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, Devaux A, Belhadri-Mansouri N, Copin H, vd. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: Effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reprod Health*. 2015;12(1):1–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12978-015-0039-2>

111. Malmusi S, La Marca A, Giulini S, Xella S, Tagliasacchi D, Marsella T, vd. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2005;84(2):402–6.

112. Hu L, Bu Z, Guo Y, Su Y, Zhai J, Sun Y. Comparison of different ovarian hyperstimulation protocols efficacy in poor ovarian responders according to the bologna criteria. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(4):1128–34.

113. Eftekhar M, Mohammadian F, Davar R, Pourmasumi S. Comparison of pregnancy outcome after letrozole versus clomiphene treatment for mild ovarian stimulation protocol in poor responders. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(11):725–30.

114. Mohamed KA, Davies WAR, Lashen H. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist on steroidogenesis of low responders undergoing in vitro fertilization.

115. Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, Vogiatzi P, Papantoniou N. Mild versus conventional ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF/ICSI. *In Vivo (Brooklyn)*. 2017;31(2):231–7.

EK BELGELER

	ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN HASTALARDA ANTAGONİT-450, KLOMİFEN SİTRAT-300, MİKRODOZ FLARE OVULASYON İNDUKSİYON PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI”	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRESİ:	Zeynep Kamil Mah. Op.Dr.Burhanettin Üstünel Sok. No:4/3 Üsküdar 34668		
	TELEFON	0216 391 06 80		
	FAKS	0216 343 92 51		
	E-POSTA	www.etikkurulsekretarya@zeynepkamil.gov.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Enis ÖZKAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

	ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN HASTALARDA ANTAGONİT-450, KLOMİFEN SİTRAT-300, MİKRODOZ FLARE OVULASYON İNDUKSİYON PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
	Karar No: 110	Tarih: 21.07.2017		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Başkan Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR	Çocuk Cerrahisi	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Cetin ÇAM	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Güner KARATEKİN	Neonatoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Op. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sağ. Bak. Hizm. Müdürü Dr. Yeliz DOĞAN MERİH	Doğum ve Kadın Hastalıkları	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hülya CABADAK	Biyofizik	Marmara Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Fulya İlçin GÖNENÇ	Hukuk	Medipol Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Günay CAN	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Murat Muheu	Kad. Hast. ve Doğum	Sultan Abdulhamid Han Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Ahmet Özer ŞEHİRLİ	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ahmet ÇETİNALP	Memur	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Osman Sertaç Sade

Doğum Tarihi ve Yeri: 01.01.1986 Çorum

E-posta: sertacsade@gmail.com

Sicil No: DR147793

Bitirdiği Tıp Fakültesi ve Yılı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2005-2011

Çalıştığı Kurumlar: Çorum Devlet Hastanesi KETEM Birimi

Uzmanlık: Zeynep Kâmil Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Asistanlığa Başlama Tarihi:2013-(Halen)

Yabancı Dil: İngilizce

Makaleler ve bildiriler:

Meryem K. EKEN ¹, Taylan SENOL ², Dilsad HERKİLOGLU ², Ecmel Işık KAYGUSUZ ³, Enis OZKAYA ², Sertaç SADE ², Muhammet Atay OZTEN ², Ates KARATEKE ² The diagnostic accuracy and patient comfort of three endocervical sampling methods: a randomized, controlled trial. Chirurgia 2017 June;30(3):84-8

Katıldığı kongre ve kurslar:

Türk Alman Jinekoloji Eğitim Araştırma ve Hizmet Vakfı(TAJEV)
Laparoskopik Cerrahi Kursu 18-19 Ocak 2016

19. Uluslararası IVF Kongresi 4-8 Kasım 2017

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Doğum Günleri 10-11 Kasım 2017

Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi(MİJİD) Histeroskopik Cerrahi Kursu
1 Ekim 2017

35. Zeynep Kâmil Jineko-Patoloji Kongresi 17-18 Kasım 2017