

**T.C.  
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**HAFİF OVARYAN STİMLASYONUN İNVİTROFERTİLİZASYON  
HASTALARINDA UYGULANMASI**

**Cenan ŞİMŞEK  
Hv.Tbp. Yzb.**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Dalı  
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA  
2010**



**T.C.  
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**HAFİF OVARYAN STİMULASYONUN İNVİTROFERTİLİZASYON  
HASTALARINDA UYGULANMASI**

**Tez Danışmanı  
Doç.Tbp.Kd.Alb. Namık Kemal DURU**

**Cenan ŞİMŞEK  
Hv.Tbp. Yzb.**

**ANKARA  
2010**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

**“Hafif Ovaryan Stimulasyonun İnvitrofertilizasyon Hastalarında Uygulanması”**  
konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda  
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp.Kd. Alb. Namık Kemal DURU

 ye : Prof. Dz. Tbp.Kd. Alb. İskender BAŞER (Bşk.)

 ye : Prof. Hv.Tbp. Alb.Orhan KOZAK

 ye : Prof. Dz. Tbp.Kd. Alb. Ali ERGÜN

 ye : Prof. Tbp. Alb.Vedat ATAY

 ye :Prof. Tbp. Alb. M.L tfi TAHMAZ

#### ONAY

Hv.Tbp. Yzb. Cenani şİMŞEK’İN 02 / Nisan / 2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR  
Prof.Tbp.Tümgeneral  
GATF Dekanı ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 07.10.2008 tarihli ve 10 nolu kararı gereğince Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada, kontrollü ovaryan hiperstimulasyon uygulanan infertil hastalarda GnRH agonist uzun protokol, antagonist ve mild (hafif) simulasyon protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. uzmanlık öğrenciliğim döneminde, eğitim ve öğretimimde büyük emeği olan, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. İskender BAŞER' e şükran ve saygılarımı sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca eğitim ve öğretim dönemim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen sayın hocalarım; Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Esat ORHON' a, Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Ali ERGÜN' e Prof.Tbp.Kd.Alb. Tansu KÜÇÜK' e, tez hocam Doç.Tbp.Kd.Alb. Namık Kemal DURU' ya, Doç.Tbp.Kd.Alb. Müfit Cemal YENEN' e, Doç.J.Tbp.Alb. Murat DEDE' ye, Doç.Tbp.Alb. Sadettin GÜNGÖR' e, Doç.Tbp.Bnb. Seyit Temel CEYHAN' a, Yrd.Doç.J.Tbp.Yb. Emre KARAŞAHİN' e, Yrd.Doç.Tbp.Bnb. İbrahim ALANBAY'a , Yrd.Doç.Tbp.Bnb. C. Mutlu ERCAN 'a , Halk Sağlığı A.D 'dan Dr. Serdar ULUS' a ve kliniğimizdeki tüm personele her türlü yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum günden beri büyümemde ve yetişmemde maddi ve manevi her türlü fedakârlıktan kaçınmadıkları için canım anneme ve canım babama; sevgileri, bağlılıkları, ve her hususta gösterdikleri özveri ve destekleri için eşsiz kardeşlerime teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Hv. Tbp. Yzb. Cenan ŞİMŞEK

## ÖZET

**Giriş:** Mild (hafif) ovaryan stimülasyon son birkaç yılda normal yanıt ve rezervli olgularda daha az oosit, ancak daha az aneuploidili embryo ve daha düşük harcama ve daha düşük OHSS riski nedeni ile hasta dostu tedaviler grubunda yer almaktadır.

**Amaç :** Sunulan çalışma mild (hafif) ovaryan stimülasyonun altında yatan mantığı ve KOH protokollerinin etkisini ve üstünlüklerini tartışmayı amaçlamakta sonuç ve tedavi riski arasındaki dengeyi optimize eden cost-effective, hastaya yararlı rejimlere ulaşmayı hedeflemektedir.

**Materyal Metod :** 01.01.2008-01.01.2010 tarihleri arasında GATA IVF Ünitesine başvuran infertilite endikasyonu ile KOH programına alınan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 97 hastanın verileri kullanılmıştır. Belirlenen kriterlere göre seçilen, KOH için uzun agonist protokol, antagonist protokol ve mild stimülasyon uygulanmış ; ICSI yöntemi ile ovum fertilizasyonu sağlanmış ve elde edilen embriolarla transfer uygulanmış hastalarda uygulanmış protokollerin retrospektif olarak etkinlik ve komplikasyonlarının karşılaştırmasının yapılması amaçlanmıştır.

**Bulgular :** Antagonist grubunda ortalama  $1,90 \pm 0,84$  ve agonist grubunda  $2,00 \pm 0,40$  ve mild grupta  $2,00 \pm 0,36$  embriyo transferi gerçekleşmiştir. ( $p=0,172$ ). Benzer gebelik oranları elde edilmesi ( uzun agonist grupta %41,9 ; antagonist grupta %30, mild grupta %40 ) mild stimülasyon grubunda yeterli sayı ve kalitede oosit oluşumu elde edilebilmiş olduğunu göstermektedir. Devam eden gebelik oranları açısından mild protokol diğer konvansiyonel yöntemlere eşdeğerdir.

**Sonuç:** Mild stimülasyon, sonuç ve tedavi riski arasındaki dengeyi optimize eden cost-effective, hastaya yararlı bir IVF rejimidir.

**Anahtar Kelimeler :** Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon , Hafif Stimülasyon, OHSS  
**Yazar Adı :** Hv. Tbp. Yzb. Cenân ŞİMŞEK  
**Danışman :** Doç.Tbp.Kd.Alb. Namık Kemal DURU

## SUMMARY

**Introduction:** In last few years mild ovarian stimulation has been a patient-friendly treatment in cases with normal response and reserve due to collecting less oocytes, but lower rates of embryos with aneuploidi, cost and risk of OHSS.

**Objective:** Our study purposed to discuss the logic underlying mild ovarian stimulation, and effects and advantages of KOH protocols and to achieve cost-effective, patient-friendly regimens that optimize balance between result and treatment risk.

**Material and Method:** in this study data was obtained from 97 patients, who applied to GATA (GMMA) IVF unit for infertility between 01.01.2008-01.01.2010 and included to KOH program and met the study criteria. It was purposed to compare retrospectly complications and efficacy of protocols , which were performed to the patients, who were chosen according to criterias, received long agonist protocol, antagonsit protocol and mild stimulation for KOH; achieved ovum fertilization with ICSI method and transfer was provided with obtained embryos.

**Findings:** In antagonsit group mean embryo transfer rates were  $1,90 \pm 0,84$ , while were  $2,00 \pm 0,40$  in agonist group and  $2.00 \pm 0.36$  in mild group ( $p=0,172$ ). Similar pregnancy rates (long antagonist group %41,9; antagonist group %30, mild group %40) show that it is likely to obtain oocytes with sufficient numbers and competent quality in mild stimulation group. Mild protocol has identical ongoing pregnancy rates with other conventional methods.

**Conclusion:** Mild stimulation is a cost effective and patient-friendly regimen, that optimizes balance between result and risk of treatment.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|       |                                      |    |                 |
|-------|--------------------------------------|----|-----------------|
| IVF   | : İn vitro fertilizasyon             | >  | : Büyüktür      |
| KOH   | : Kontrollü ovarian hiperstimulasyon | ≥  | : Büyük-eşittir |
| GnRH  | : Gonadotropin Releasing Hormon      | kg | : Kilogram      |
| LH    | : Luteinize Edici Hormon             |    |                 |
| FSH   | : Follikül stimule edici hormon      |    |                 |
| YÜT   | : Yardımcı üreme teknikleri          |    |                 |
| IUI   | : İntrauterin inseminasyon           |    |                 |
| DSÖ   | : Dünya Sağlık Örgütü                |    |                 |
| BVI   | : Bazal Vücut Isısı                  |    |                 |
| TVUSG | : Transvaginal Ultrasonografi        |    |                 |
| TSH   | : Tiroid Stimule Edici Hormon        |    |                 |
| PRL   | : Prolaktin                          |    |                 |
| E2    | : Estradiol                          |    |                 |
| CCCT  | : Klomifen Sitrat Challenge Test     |    |                 |
| GAST  | : GnRH Analogu Stimulasyon Testi     |    |                 |
| PCO   | : Polikistik over                    |    |                 |
| OHSS  | : Ovarian hiperstimulasyon sendromu  |    |                 |
| HSG   | : Histerosalpingografi               |    |                 |
| ICSI  | : İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu |    |                 |
| TESE  | : Testikuler sperm ekstraksiyonu     |    |                 |
| GIFT  | : Tubal oosit ve sperm transferi     |    |                 |
| ZIFT  | : Tubal zigot transferi              |    |                 |
| TET   | : Tubal embriyo transferi            |    |                 |
| CC    | : Klomifen sitrat                    |    |                 |
| HMG   | : Human Menapozal Gonadotropin       |    |                 |
| HCG   | : Human Koryonik Gonadotropin        |    |                 |
| VKİ   | : Vücut kitle indeksi                |    |                 |
| m     | : Metre                              |    |                 |
| %     | : Yüzde                              |    |                 |
| /     | : Bölü                               |    |                 |

## **İÇİNDEKİLER**

1. ONAY SAYFASI
2. TEŞEKKÜR
3. ÖZET
4. İNGİLİZCE ÖZET
5. SİMGELER VE KISALTMALAR
6. İÇİNDEKİLER
7. ŞEKİLLER DİZİNİ
8. TABLOLAR DİZİNİ
9. GİRİŞ
10. GELİŞME
11. MATERYAL METOD
12. BULGULAR
13. TARTIŞMA
14. SONUÇ VE ÖNERİLER
15. KAYNAKLAR

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil |                                                                                      | Sayfa |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1   | Ovaryan folliküllerin yaşam döngüsünü anlatan şematik sunum                          | 17    |
| 2.2   | Klomifen ve Ekzojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavisinin Şematik sunumu              | 43    |
| 2.3   | Uzun potokol uygulamasının şematik sunumu                                            | 44    |
| 2.4   | Short Protokol uygulamasının şematik sunumu                                          | 46    |
| 2.5   | Mikrodoz Agonist Flare Protokolünün şematik sunumu                                   | 47    |
| 2.7   | Mild uygulamasının şematik sunumu                                                    | 51    |
| 2.8   | IVF tedavisi başlandıktan sonraki ilk 12. ay içindeki kümülatif canlı doğum oranları | 53    |
| 5.1   | KOH protokolleri ve uygulanan gonadotropin miktarları                                | 81    |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| Tablo |                                                                         | Sayfa |
|-------|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2.1   | Gebelik isteyen çiftlerde konsepsiyon için gerekli süre                 | 13    |
| 2.2   | Hafif ovaryan stimulasyon ile artan embrio kalitesi                     | 52    |
| 4.1   | Çalışmaya katılan hastaların yaş ve infertilite sürelerinin kıyaslaması | 66    |
| 4.2   | Çalışmaya katılan hastaların infertilite nedenlerinin kıyaslaması       | 67    |
| 4.3   | Tüm gruplarda IVF stimulasyon parametreleri                             | 69    |
| 4.4   | Tüm gruplarda embrio oranları                                           | 70    |
| 4.5   | Tüm gruplara ait gebelik ve komplikasyon parametreleri                  | 71    |

## 1. GİRİŞ

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeni ile infertilite tedavisinde başarı oranları artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olması sağlanmıştır.

İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinin amaçları ;

- 1) Diploid fertilizasyon ve erken embriyonal gelişimi sağlayabilecek iyi kalitede, çok sayıda fertilize oosit elde etmek ;
- 2) Uterin kaviteye tek ve sağlıklı (euploid) embriyo transfer edebilmek ;
- 3) Fazla ve iyi kalitedeki embriyoları optimal koşullarda dondurabilmektir.

Bu bağlamda IVF tedavisinin temel basamağı kontrollü ovarian hiperstimulasyon (KOH) uygulamasıdır. KOH uygulamasının Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) agonist tedavisi ile kombine edilmesi ise folliküler gelişimin stimülasyonunda ve gelişen oositlerin kalitesinde iyileşme; prematur Luteinize Edici Hormon (LH) pikinin önlenmesi ve siklus iptali oranlarında azalma olmasını sağlar. En sık kullanılan uygulama agonistin menstürel siklusun midluteal fazında uygulanmaya başlandığı, mensturasyonun başlanması ile KOH tedavisinin de uygulanmaya başladığı long agonist protokolüdür. Agonist tedavisinin avantajlarının yanında ovarian kist gelişimi, östrojen azalmasına bağlı semptomlara neden olabilmesi ( baş ağrısı, sıcak basmaları, vaginal kuruluk), daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek doz gonadotropin kullanımına neden olabilmesi gibi dezavantajları mevcuttur. IVF sikluslarında, 1990'ların sonuna doğru kullanılmaya başlanan GnRH antagonistleri ise bu yan etkilere neden olmaması, siklus süresini ve kullanılan gonadotropin dozunu azaltması nedeni ile agonistlerin yerine KOH uygulaması ile kombine edilebilmektedir.

Son zamanlarda tedavide yeni bir pencere açan mild (hafif) ovaryan stimülasyon, sonuç ve tedavi riski arasındaki dengeyi optimize eden cost-effective, hastaya yararlı rejimlere ulaşmayı hedeflemektedir. Hafif ovaryan stimülasyon protokolü başlatılan her siklusun gebelikle sonuçlanma oranının; GnRH agonisti ile kombine konvansiyonel ovaryan stimülasyonunu takiben ortaya çıkan orana benzer olduğu, fakat stimülasyon süresinde ve eksojen FSH ihtiyacında önemli derecede azalma sağladığı bilinmektedir.

Klinik pratikte hafif stimülasyon protokolünün kullanımını araştırmak için IVF'de hafif stratejinin; konvansiyonel stimülasyon ve embriyoların transferini içeren standart bir tedaviye

göre hastanın konforunu arttıran , çoğul gebelikleri ve maliyeti azaltan , bir yıllık tedaviden sonra term canlı doğum için eşit kümülatif şansa sahip olduğu değerlendirilmektedir.

Hafif ovaryan stimulasyon son birkaç yılda normal yanıt ve rezervli olgularda daha az oosit, ancak daha az aneuploidili embryo ve daha düşük harcama ve daha düşük OHSS riski nedeni ile hasta dostu tedaviler grubunda yer almaktadır.(1)

Sunulan çalışma hafif ovaryan stimölasyonun altında yatan mantığı ve KOH protokollerinin etkisini ve üstünlüklerini tartışmayı amaçlamakta sonuç ve tedavi riski arasındaki dengeyi optimize eden cost-effective, hastaya yararlı rejimlere ulaşmayı hedeflemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İNFERTİLİTENİN TANIMI

İnfertilite korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebe kalınamaması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. Genç çiftlerin %85-90'ında ise 1 yıl içinde gebelik oluşmaktadır (2). Fekundabilite, tek menstruel siklusta gebe kalabilme olasılığıdır ve bu oran normal çiftler için %25'dir. Fekundite ise tek menstruel siklusta canlı doğum elde edebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

Son yirmi yılda infertilite konusunda üç önemli gelişme olmuştur. Bunlardan birincisi; Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) uygulanmasıyla başarılı tedavi olanaklarının artması ve temel üreme yöntemleri alanındaki çalışmalarda ilerleme sağlanabilmesidir. İkincisi; toplum demografisindeki değişimlerin biyolojik olarak daha az fertil olan ileri yaş kadınların gebelik isteğinde artışa sebep olmasıdır. Üçüncü olarak; yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelere medyanın ilgisi, fertilite ve modern tedavi yöntemleri hakkında toplumun duyarlılığını artırmıştır.

Günümüzde azalmış fertilite ve doğum oranları çeşitli faktörlere bağlanmıştır. (3):

- Kadınlar arasında artmış kariyer ve eğitim düzeyi
- Artmış evlilik yaşı ve boşanma oranı
- Doğum kontrolü ve aile planlaması uygulamalarında gelişmeler
- Gecikmiş doğum yaşı
- Azalmış aile sayısı

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Fertilite oranları 20-24 yaş arasında pik yapmaktadır. Ardından 30-32 yaş arasında rölatif olarak azalır ve 40 yaş sonrasında hızlı bir azalma olur. Toplam fertilizasyon oranı 25-29 yaşta %4-8 azalırken, 30-34 yaş arasında %15-19, 35-39 yaşta %26-46 ve 40-45 yaşta %95 azalır (3). Son on beş yılda “tüm yaş gruplarında elde edilen gebelik oranları” artmış da olsa American Society for Reproductive Medicine ve Centers for Disease Control and Prevention'ın 1989'dan beri topladığı veriler doğrultusunda “yaş”ın, YÜT başarısını etkileyen tek ve en önemli neden olduğu bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe elde edilen oosit ve embriyo sayısı azalır, embriyo fragmantasyon oranı artar ve implantasyon oranı azalır (4,5). Ayrıca yaş ilerledikçe gebelik kaybı oranları da artar. American Society for

Reproductive Medicine tarafından 2005 yılında sunulan bir çalışmada 33 yaş altında spontan gebelik kaybı oranı %13'ün altında, 40 yaşında yaklaşık %27, 43 yaş ve üzerinde %64 olarak bulunmuştur(6).

İnfertil çifti değerlendirirken normal doğurganlık oranı hakkında çifti bilgilendirmek gerekir. Ortalama siklus fekundabilitesi %20 kabul edildiğinde normal fertil çiftlerde zamanla izlenen kümülatif gebelik oranlarının anlaşılması kolay olacaktır.

**Tablo 2.1.** Gebelik isteyen çiftlerde konsepsiyon için gerekli süre:

| <u>Geçen süre</u> | <u>% Gebelik</u> |
|-------------------|------------------|
| 3 ay              | %57              |
| 6 ay              | %72              |
| 1 yıl             | %85              |
| 2 yıl             | %93              |

Tedavide amaç öncelikle infertilitenin sebebini bulmak ve bunu düzeltmek olmalıdır. Ayrıca amaç sadece gebelik elde etmek değil, gebeliğin elde edilmesine kadar geçen zamanı kısaltmaktır. Tedavi süresinde infertil çiftlere destek sağlanmalı, gerek çocuk sahibi olamamaktan gerekse tedaviden kaynaklanan endişeleri giderilmelidir. Her aşamada çiftin bilgilendirilmesi sağlanmalı, tedavinin ne zaman kesileceği de anlatılmalıdır.

## **2.2.FOLLİKÜLER FİZYOLOJİ**

Foliküler gelişim dinamik bir olaydır ve tüm fizyolojik koşullarda , çocukluk döneminden menopoza kadar devam eder, her yaşta folliküller büyür ve atreziye uğrar.Fetal yaşam boyunca da follikülogenez sürer. Gebeliğin 6-8 . haftasında hızlı mitotik çoğalma meydana gelerek , 16-20. haftada maximum oosit sayısına (6-7 milyon ) ulaşıldıktan sonra sayısı gittikçe azalır, en hızlı azalma doğumdan sonra meydana gelir. , 1-2 milyon değerine iner , puberteye gelindiğinde total oosit sayısı 300.000 dir. Reprodüktif dönemde 500 den az sayıda follikül ovulasyona ulaşabilecektir. (7)

8. hafta civarında bazı primer oositlerin etrafı granüloza ve teka hücrelerinin prekürsörü olan iç biçimindeki yassı hücrelerle çevrenir, mayotik profazın diploten döneminde bulunan primer oosit ve tek sıra granüloza hücrelerinin oluşturduğu bu yapı primordial follikül olarak adlandırılır. Çapı 30-60 mikrometre kadardır. 20-25. haftalarda maximum düzeye ulaşır. (7)

İntrauterin 5.-6. aylarda granüloza hücrelerinin bir kısmı kübikleşerek ve tabaka oluşturmaya başlar ve primer follikül haline gelir. Bu gelişim devresi adaylığın ilk bulgusudur ve granüloza hücreleri 4 tabaka olana kadar gonadotropin etkisine ihtiyaç duymaz. Biraz büyümüş ve etrafı zona pellicuda ile çevrilmiş primer oositin etrafında , tabakalaşmış granüloza hücreleri ve stromadan farklılaşmış teka tabakasını bulunması ile oluşan yeni yapı preantral follikül olarak adlandırılır., folliküle yakın olan teka hücreleri vasküler olup teka interna , onun dışında fibrosellüler olanlar ise teka externa adını alır. Gonadotropine bağımlı olan bu gelişme sınırlıdır, gonadotropin uyarısı olmazsa süratle atrezi ile sonuçlanır. FSH ve östrojen , follikülün östrojen içeriğini artırır. FSH reseptörleri follikülün başlangıç büyümesiyle , granüloza hücrelerinin plazma membranında hemen ortaya çıkmakta ve kısa sürede yaklaşık 1500 reseptör / granüloza hücresi konsantrasyonuna ulaşmaktadır.(8)

Follikül gelişimine devam ederken , östrojen ve FSH etkisiyle granüloza hücreleri arasındaki follikül sıvısının yapımı artar ve kavite oluşma eğilimi başlar ve bu yapı antral follikül adını alır. Preantral follikülün antral follikül haline gelmesinde gonadotropinler gereklidir. FSH' in varlığında follikül sıvısında dominant madde östrojendir, FSH yokluğunda ise folikül sıvısında androjen hakimiyeti başlar. Normalde midsiklusa kadar follikül sıvısında LH bulunmamaktadır. Plazma ve antral sıvıda LH' in erken olarak yükselmesi durumunda granülozadaki mitotik aktivite azalır ve dejeneratif değişiklikler başlar. Folliküldeki steroid sentezi fonksiyonel olarak kompartmanlara ayrılmıştır : **iki hücre – iki gonadotropin sistemi.**

Teka ve granüloza hücrelerinin projestinleri, androjenleri ve östrojenleri üretebilme yeteneği olsa da granüloza hücrelerindeki aromataz aktivitesi teka hücrelerine göre fazladır. FSH reseptörleri sadece granüloz hücrelerinde , LH reseptörleri sadece teka hücrelerinde bulunur. Tekal intertisyel hücrelerin membranında 20.000 LH reseptörü yer almakta , LH uyarısı ile tekada androjen üretimi artmakta , FSH uyarımlı aromatisasyon ile androjenler granülozada östrojene dönüşebilmektedir. Androjenik mikroçerçveden östrojenik mikroçerçeveye dönüşüm FSH ve artan östrojen etkisi ile oluşan ve gittikçe yükselen FSH duyarlılığına bağlıdır.

Yenidoğanın over dokusunda ovulasyon hariç, folliküler gelişimin tüm safhaları olan primordial , primer, preantral ve antral folliküler bulunur.

Ovulasyona ulaşacak follikül siklusun ,ilk birkaç gününde belirlenmektedir. Bir görüşe göre ,folliküllerin erken büyümesi birkaç menstürel siklusu kapsayan zaman dilimi içinde meydana

gelmekte ve ovulatuar follikül o luteal fazdaki folliküllerin içinden seçilmektedir. Buna göre preovulatuar konuma gelebilmek için gerekli süre 85 gündür.

Ovulasyona gidecek follikülün gelişiminde başlıca üç dönem söz konusudur.

**Recruitment:** Gelişmeye aday primer folliküllerin toplanması, bu dönem gonadotropin uyarısına bağlı değildir.

**Seleksiyon :** Dominant follikülün belirlenmesi siklusun 5.-7. günlerinde olur. Seleksiyon döneminde gonadotropin seviyesi ne kadar fazla ise seçilen follikül seviyesi o kadar fazladır.

**Dominans :** Ovulasyona aday follikülün belirlenmesi 8.-12. günde olur. Öne geçen follikül bazı metabolik üstünlüklere sahip olduğundan , gelişimine devam ederken diğer sekonder folliküller atreziye uğrarlar. Dominant follikülün çapı yaklaşık 5 mm dir ve LH pikinden birkaç gün önce 20 mm ye ulaşır, olgunlaşmış olan bu follikül ovulasyona aday graff folliküldür.

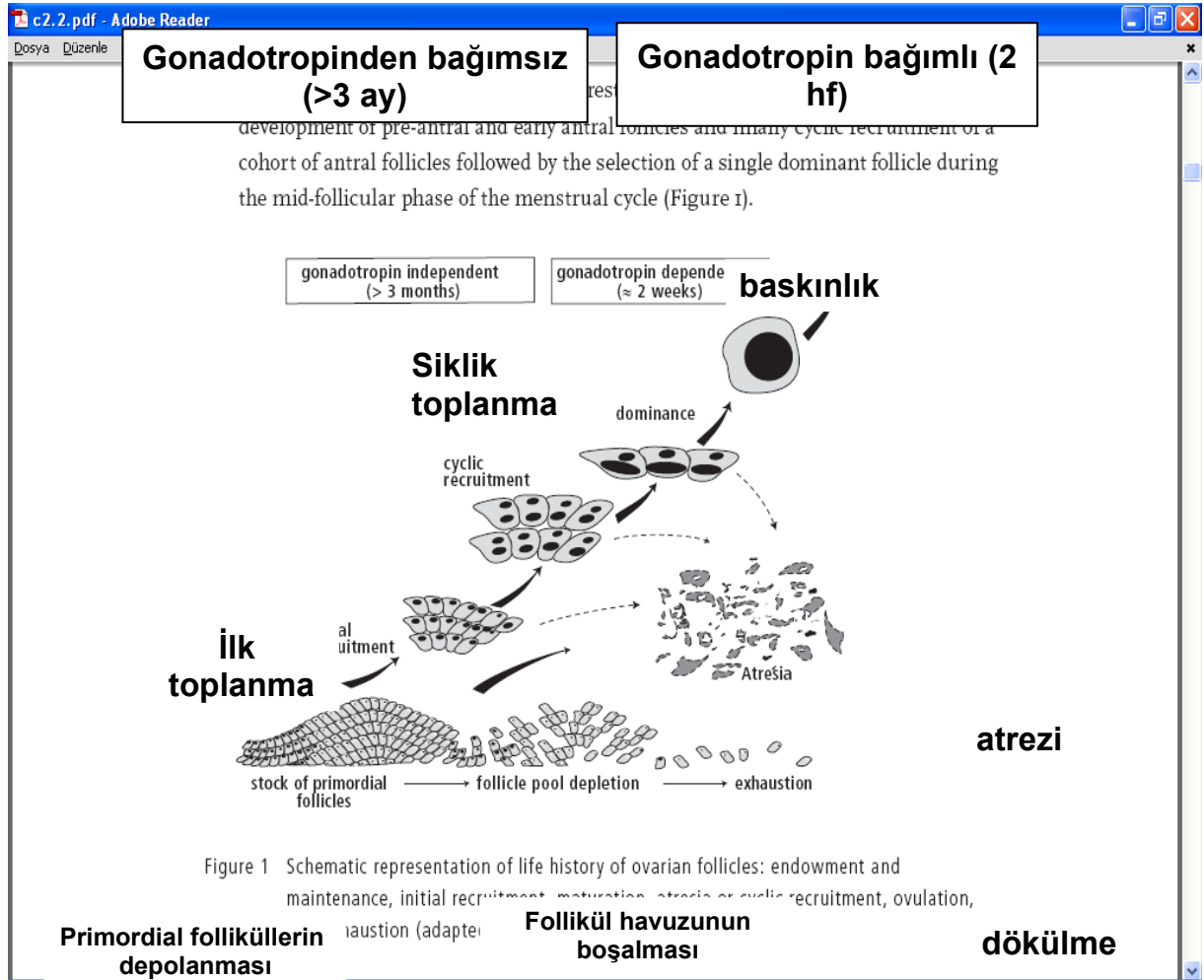
**Dominant follikül seçimi:** Gelişen dominant follikülün göstergesi olan ovaryan östrojen yapımı siklusun 5. gününde ovaryan venöz kanda saptanabilir. Olgunlaşan follikülde östrojen , FSH nın etkisini desteklediği halde, hipotalamik-hipofizer düzeyde FSH ile negatif feed-back ilişkiden dolayı , daha az gelişmiş olan folliküllere olan gonadotropin desteğinin çekilmesine yol açmaktadır. Azalan FSH desteği granüloza proliferasyonu ve fonksiyonunu kesintiye uğratacak , androjenik mikroçerçeve hızlanacak ve irreversibl atretik değişiklikler başlayacaktır. Dominant follikül , kendisinin ürettiği östrojenin neden olduğu FSH düşüşünün sonuçlarından kurtulmalıdır. Dominant follikülün avantajı , yüksek FSH içeriği ve yüksek inrafolliküler östrojen konsantrasyonu veya lokal otokrin / parakrin etkiler ile ortaya çıkan FSH etki artışıdır. FSH büyük antral follikülerin granüloza hücrelerindeki LH reseptör gelişimini artırır. Burada östrojen veya lokal otokrin / parakrin peptidler koordinatör rolü üstlenirler.

Oositlerde mayotik bölünmenin ovulasyona kadar duraklaması, ovulasyonda mayozun tamamlanması , dominant follikülde zengin kan damarlarının gelişimi, korpus luteumun daha fazla damarlanması ve vasküler regresyon gibi follikül ve korpus luteumdaki fonksiyonel regülasyonda bazı düzenleyici proteinlerin rolü gösterilmiştir: Fibroblast growth faktör, Epidermal growth faktör, Transforming growth faktör, Platelet derived growth faktör, İnsülin like growth faktör, Müllerian inhibiting faktör, İnhibin-Aktivin-Follistatin , IL1 gibi...(7,8)

Preovulatuvar folliküldeki granüloza hücreleri büyüyerek içinde lipid inklüzyonları ortaya çıkmakta, bu arada teka hücrelerinde vakuoller ve vaskülarizasyonda artış olmaktadır. Oositde mayoz yeniden başlamakta ve redüksiyon bölünmesini tamamlamaya yönelmektedir.

Geç folliküler fazda östrojenler önce yavaş sonra hızlı bir artış gösterir ve ovulasyondan 24-36 saat önce pik yapar ve ani LH artışı başlar. LH dominant follikül içinde luteinizasyonu hızlandırır ve granüloza hücrelerinde progesteron üretimi başlar. Preovulatuvar progesteron ve reseptör etkinliği granüloza hücrelerinin mitozunu inhibe eder. LH reseptörü ortaya çıktıktan sonra hücrenin büyümesini baskılamakta ve enerjisini steroidogeneze odaklamaktadır. LH piki LH eğrisi içinde bir dönemdir. Ovulasyon LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra olmaktadır.

Gonadotropinin ani artışı birçok olayı stimülasyonunun sağlamak ve oosit granüloza hücrelerinden oluşan kümülüs kitlesinin salınımı olan ovulasyon gerçekleşmektedir. LH eğrisi ile fetal dönemde başlayan birinci mayoz bölünme tamamlanır ve birinci polar cisim atılır. Böylece ilk maturasyon bölünmesi tamamlanmış olur. LH eğrisi başlangıcında primer oosit olan gamet hücresi birinci polar cismin atılmasıyla sekonder oosite dönüşür ve ikinci metafaza girer. Oosit bu fazda fertilizasyona kadar kalır.



**Şekil2. 1: Ovaryan folliküllerin yaşam döngüsünü anlatan şematik sunum.(18)**

Ovulasyondan hemen sonra ovum tubaya geçer ve 2-3 dakika içinde ampullaya ulaşır,30 saat kadar da burada kalmaktadır. Bu dönemde ampuller bölgeye ulaşan sperm ile fertilizasyon gerçekleşirse oosit II. mayoz bölünmesini de tamamlar ve haploid ovum ile ikinci polar cisim oluşur. Fertilizasyonu takiben yaklaşık 3. günde gelişen embriyo tubadan uterus içine girer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidasından kurtularak endometriuma implante olur.

## 2.3.İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnsan üreme sürecinde;

- Sperm ovulasyon dönemlerinde servikste depolanmalı, fallop tüplerine ilerlemeli ve oosit dölleme kapasitesine sahip olmalıdır.
- Düzenli ve sıklık matur oosit ovulasyonu olmalıdır.
- Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, olgunlaştırmalı, uterus ve tüplere doğru serbest bırakmalıdır.
- Fallop tüpleri ovumu yakalamalı, sperm ve embriyonun taşınmasını sağlamalıdır.
- Uterusun embriyo implantasyonu için reseptivitesi olmalı, normal büyüme ve gelişme için kapasitesinin yeterli olması gerekmektedir.

Bu aşamaların herhangi birindeki bozukluk infertiliteye sebep olur. Başlıca infertilite sebepleri ovulatuar disfonksiyon (%15), tubal ve peritoneal patoloji (%30-40), erkek faktörü (%30-40), uterin patoloji ve açıklanamayan infertilitedir.

### 2.3.1. Kadına Bağlı İnfertilite

#### A. Ovulatuar Disfonksiyon:

##### ➤ Oligo- anovulasyon:

Ovulasyon olmadığında (anovulasyon) veya sıklığı azaldığında (oligoovulasyon) fertilizasyon için gerekli olan oosit sayısı azalmıştır. Aylık adet gören ve memelerde hassasiyet, dismenore, şişkinlik semptomları olan kadınlar ovulatuardır. Menstruel kanamanın düzensiz olması ya da olmaması halinde infertilitenin oligoovulasyon / anovulasyon ile ilişkili olması muhtemeldir.

Dünya Sağlık Örgütü' ne (DSÖ) göre anovulasyon-oligoamenore sınıflaması (10):

**Grup I ( Hipotalamo hipofizer yetmezlik):** Bu grupta prolaktin düzeyi normaldir, kafa içi yer kaplayan lezyon yoktur. Hipotalamik amenore, anoreksia nevroza, izole gonadotropin yetmezliği ve Kallman sendromu bu gruba örnektir. Hipogonadotropik hipogonadizm vardır. Yani östrojen seviyeleri düşüktür ve progesteron çekilme kanaması izlenmez.

**Grup II ( Hipotalamo hipofizer disfonksiyon):** Bu grup normogonadotropik, normoöstrojenik ve anovulatuar gruptur. Progesteron çekilme kanaması görülür. Bu gruba tipik örnek polikistik over sendromlu hastalardır.

**Grup III ( ovarian yetmezlik):** Hipergonadotropik hipogonadizm görülür. Bu gruba prematur over yetmezliği, rezistan over sendromu, Turner sendromu örnektir. Bu grup hastalarda östrojen seviyeleri düşükken FSH seviyeleri yüksektir.

**Grup IV ( Konjenital veya akkiz genital yol bozuklukları):** Bu grupta çekilme kanaması sağlanmaz ama endometrium vardır.

**Grup V:** Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik hastalar.

**Grup VI:** Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil hastalar.

**Grup VII:** Hipotalamohipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil hastalar.

➤ **Luteal Faz Yetersizliği:**

Bu olgularda korpus luteumdan düşük düzeyde progesteron üretimi olur ve luteal faz kısa sürer. Subfertil ve fertil kadınlarda luteal faz yetersizliğinin gerçek prevalansı bilinmemektedir. GnRH pulse frekansını ve kısa hipofizer cevabı bozan ekstresek veya intrinsek birçok faktör luteal faz defektine neden olabilir (endokrinopatiler, östrojen klirensinin azalması, seks hormon bağlayıcı globulin seviyeleri, vs.). Tanı luteal fazda progesteron konsantrasyonunun düşük bulunması ile koyulur. Korpus luteumdan progesteron salınımının pulsatil olması, rastgele tek bir progesteron ölçümünün değerini azaltmaktadır. Endometrial örnekleme geçerli bir tanı yöntemi değildir. En eski tanı kriterlerinden biri olan kısa luteal faz (12 günden kısa) en objektif ve gerçekçi tanı kriteridir (2).

➤ **Rüptüre Olmamış Luteinize Folikül:**

Folikül büyümeye devam eder fakat rüptüre olmaz ve LH artışından sonra kist olarak persiste eder (7). Bu gibi ovulatuvar fonksiyon bozuklukları, nedeni açıklanamayan infertilite dışında seyrek olarak görülür. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile tedavi gören hastalarda (romatoid artrit) ovulatuvar süreç bozularak rüptüre olmamış folikül oluşabilir. (9).

**B. Servikal Faktör:**

Normal midsiklus servikal mukus, spermelerin transportu için gereklidir. Konjenital malformasyonlar, travma, geçirilmiş operasyon servikte stenoza neden olarak normal mukus üretimine engel olabilir. Servisit ve servikal mukustaki antikorlar normal sperm hareketini ve canlılığını etkileyebilir.

### **C. Uterin Faktör:**

#### **➤ Konjenital Uterin Malformasyonlar:**

Gelişimsel uterin anomaliler gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlar ile ilişkilidir fakat gebe kalabilme potansiyelini etkilememektedirler. Araştırma sırasında tespit edildikleri zaman infertilitenin mutlak nedeni olduğu söylenemez. Fakat tanı sonrası tedavinin seçimi aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm konjenital uterin anomaliler arasında septat uterus en sık görülen ve reproduktif yetersizlik ve obstetrik komplikasyonlar ile en sık ilişkili olan hastalıktır. Olabilecek obstetrik komplikasyonlar; birinci ve ikinci trimester gebelik kaybı, preterm doğum, prezentasyon bozuklukları, intrauterin büyüme geriliği ve infertilitedir (10,11).

#### **➤ Uterin Leiomyomlar:**

Uterin leiomyomlar benign düz kas hücrelerinin monoklonal tümörüdür. Kadınlarda en sık görülen pelvik tümördür. Myomu olan infertil bir grupta infertil kontrol grubunu karşılaştıran bir metaanalizde sadece submukozal veya intrakaviter komponenti olan myomların azalmış gebelik ve implantasyon oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (12). Submukoz myomu olan hastalarda myomektomi sonrası gebelik oranları belirgin şekilde artmıştır. Myomların fertilitiyi etkileme mekanizmaları; tüplerin interstisyel kısmını tutan kornual tıkanma, ovum ve sperm transportu veya embriyo implantasyonuna engel olan bozulmuş uterin kontraktilite, fokal endometrial ülserasyona neden olan bölgesel kan akımında azalmadır (13).

#### **➤ İntrauterin Adezyonlar ( Asherman Sendromu):**

Travma sonrası endometrium damarlanması ve fonksiyonunda bozulma nedeni ile oluşur. (14). İsteğe bağlı gebelik sonlandırılması, postpartum küretaj, missed abortus veya mol hidatiformun küretajı, sezeryan, submukozal myomlar için yapılan abdominal veya histeroskopik myomektomi, endometrit, metroplasti veya septoplasti, genital tüberküloz intrauterin adezyon oluşumuna yol açabilir.

#### **➤ Endometrial Polip:**

Endometrial poliplerin fertilité üzerine etkisi net değildir. İnfertil kadınlar arasında polip sıklığı yaklaşık %3-5'dir.

#### **➤ Kronik Endometrit:**

Kronik endometrit reproduktif yetersizliğin nadir nedenlerinden birisidir. İnfertil kadınlardaki gerçek prevalansı bilinmemektedir.

#### **D. Tubal Faktör ve Pelvik Adezyonlar:**

Tubal ve peritoneal patoloji en sık görülen infertilite nedenlerindendir ve infertil çiftlerin yaklaşık %30-35'inde görülmektedir. (15). Tubal hastalık ve pelvik adezyonlar oosit ve spermin fallop tüpünde normal transportunu engeller. Tubal faktöre bağlı infertilitenin en sık sebebi klamidy ve gonoreenin sebep olduğu pelvik inflamatuvar hastalıktır. Endometriosis, geçirilmiş cerrahi, nontubal enfeksiyonlar (rüptüre apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı), pelvik tüberküloz, septik abortus ektopik gebelik de tubal hasara sebep olabilir.

#### **E. Endometriozis:**

Endometriozis endometrial dokunun uterin kavite dışında bulunmasıdır ve artmış infertilite riski ile ilişkilidir. Fertiliteyi azaltma mekanizmaları pelvik adezyonlarla anatomik bozukluk, endometrioma oluşumu ve çıkarılması ile ovarian dokuda hasar ve çeşitli sitokin ve büyüme faktörleri üreterek normal ovulasyon fertilizasyon ve implantasyon oluşumunu engellemektir.

#### **F. İmmunolojik ve Trombofilik Faktör:**

Kalıtsal veya kazanılmış trombofiliye bağlı hiperkoagulobilité, immün sistemdeki anomaliler (sistemik lupus eritematosus, antifosfolipid sendrom) erken gebelik kaybına veya plasental hasara sebep olabilir.

#### **G. Genetik Hastalıklar:**

İnfertil çiftlerde genel popülasyona göre daha yüksek karyotip anomalisi prevalansı vardır (16). İnfertilite ile ilişkili en sık görülen anöploidiler kadınlarda 45,X0 (Turner sendromu), erkeklerde 47,XXY (Klinefelter sendromu)'dir.

#### **H. Açıklanamayan İnfertilite:**

Açıklanamayan infertilite tanısı, infertilite araştırmasındaki tüm standart testlerin normal çıkması ile konur. Bu hastalarda normal semen analizi, ovulasyonun objektif kanıtları, normal uterin kavite ve bilateral tubal açıklık saptanır. İnsidansı, infertil popülasyonda %12'dir (17). Açıklanamayan infertilite normal reproduktif etkinlik dağılımının en alt sınırını veya standart değerlendirme metodları ile tanısı koyulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormallikleri, fertilizasyon, implantasyon veya preembriyonel gelişim bozukluklarını içermektedir.

Açıklanamayan infertilitede uygulanan tedaviler ampiriktir ve belirli zamanda karşılaşılan sperm ve yumurta sayısını artırmaya yöneliktir. Önerilen tedavi yöntemleri intrauterin inseminasyon (IUI), ovarian hiperstimulasyon (klomifen sitrat, ekzojen gonadotropinler), süperovulasyonla birlikte IUI ve YÜT'dir.

Açıklanamayan infertilitede ortalama siklus fekundabilitesi (18):

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Tedavi uygulanmamış..... | %1,3-4,1 |
| IUI.....                 | %3,8     |
| Klomifen.....            | %5,6     |
| Klomifen+IUI.....        | %8,3     |
| Gonadotropinler.....     | %7,7     |
| Gonadotropinler+IUI..... | %17,1    |
| IVF.....                 | %20,7    |

### **2.3.2. Erkek İnfertilitesi**

#### **A.İdiopatik:**

#### **B.Sperm Üretim Bozuklukları:**

##### **1.Primer testiküler yetmezlik (Hipergonadotropik hipogonadizm):**

Genetik nedenler ( Klinefelter sendromu, Y kromozom mikrolelesyonu)

Anatomik nedenler ( Kriptorşidizm, varikosel)

Enfeksiyon ( Kabakulak orşiti)

Gonadotoksinler ( Isı, sigara, radyasyon, ağır metaller, organik çözücüler, pestisitler, alkol, marihuana, kokain, simetidin, spironolakton, nitrofurantoin, sulfasalazin, eritromisin, tetrasiklin, kemoterapötikler)

##### **2.Hipotalamik pituitar hastalık (Hipogonadotropik hipogonadizm):**

İzole gonadotropin yetmezliği

Kallman sendromu

Hipotalamik hipofizer tümörler

Ekzojen androjen alımı

#### **C.Sperm Fonksiyon Bozuklukları:**

Antisperm antikorlar

Varikosel

Genital organların inflamasyonu (prostatit)

Akrozom reaksiyonunun olmaması

Sperm yapışma anormallikleri (zona pellucidaya)

Biyokimyasal anormallikler ( reaktif oksijen ürünleri)

### **D.Sperm Transportunda Bozukluklar ( Duktal sistem obstruksiyonu):**

Geçirilmiş vazektomi

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu

Konjenital veya kazanılmış epididimis, ejakulatuar duktus obstruksiyonu

## **2.4.İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İnfertil çiftleri değerlendiren klinisyenlerin dört temel amacı olmalıdır:

- Mümkünse infertilite nedenlerinin tanısı koyulup tedavisi uygulanmalıdır.
- Doğru bilgi verilmelidir, medya ve arkadaş çevresinden edinilmiş bilgiler düzeltilmelidir.
- Tedavi süresince duygusal destek sağlanmalıdır.
- Standart tedavi formları ile başarı sağlanamayan çiftlere YÜT, donör gamet ve evlat edinme hakkında bilgi verilmelidir.

Bir yıl veya daha uzun süredir düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik olmayan çiftlerde değerlendirmeye başlamak gerekir. Eğer kadın partner 35 yaş üzerindeyse, oligo/amenore öyküsü varsa, uterin/tubal hastalık veya endometriosis varlığı veya şüphesi durumunda, partnerinin subfertil olduğu biliniyorsa daha erken değerlendirme ve tedavi endikedir. (19). Erkek partnerde bilinen bilateral kriptorşidizm öyküsü gibi erkek infertilitesine sebep olan risk faktörü varsa, kadın infertilitesi risk faktörleri varsa, kadın partner 35 yaş üzerindeyse ve çiftin erkek partnerinin fertilite potansiyeli hakkında sorunları varsa değerlendirmeye daha erken başlanır. (20).

### **2.4.1. Anamnez:**

#### **Kadın partnerde aşağıdaki durumlar sorgulanmalıdır (19):**

- Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar
- Siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore varlığı ve şiddeti
- Cinsel ilişki sıklığı ve seksüel disfonksiyon varlığı
- İnfertilite süresi ve daha önceki değerlendirme ve tedavilerin sonuçları
- Daha önce yapılan cerrahi müdahaleler ve sonuçları ile mevcut tıbbi hastalıklar veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon varlığı
- Önceki anormal servikal smear sonuçları ve uygulanan tedaviler
- Uygulanan tedaviler ve allerjiler

- Sigara, alkol veya diğ er madde kullanımları
- Doğumsal anomaliler, zeka geriliğı, erken menoz veya infertilite açısından aile hikayesi
- Tiroid hastalığı semptomları, pelvik veya abdominal ağı, galaktore, hirsutizm ve disparoni varlığı

**Erkek partnerde aşağıdaki durumlar sorgulanmalıdır (20):**

- Koit sıklığı ve zamanı
- İnfertilite süresi ve daha önceki fertilite durumu
- Çocukluk hastalıkları ve gelişim öyküsü
- Daha önce geçirdiğı cerrahiler ve sistemik tıbbi hastalıklar ( diabetes mellitus, üst solunum yolu hastalıkları gibi)
- Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü
- Gonadal toksin (özellikle sigara) ve ısı maruziyeti
- Kullanılan ilaçlar ve allerjiler
- Ailenin reproduktif öyküsü

**2.4.2. Fizik Muayene:**

Kadın partnerde fizik muayene sırasında aşağıdaki bulgulara dikkat edilmelidir (19):

- Kilo ve vücut kitle indeksi
- Tiroid bezinde büyüme, nodül, hassasiyet varlığı
- Meme sekresyonları ve özellikleri
- Artmış androjen bulguları ( Hirsutismus, akne, akantozis nigrikans)
- Pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümesi veya kitle
- Vaginal veya servikal anormallik, sekresyonlar veya akıntı
- Uterus boyutu, şekli, pozisyonu, mobilitesi
- Adneksial kitle veya hassasiyet
- Cul-de-sac'ta kitle, hassasiyet veya nodularite

Erkek partnerde fizik muayene sırasında

- Üretra açıklığının yeri de belirlenerek penis muayenesi
- Testis palpasyonu ve boyutunun ölçümü
- Vasa ve epididimisin varlığı ve sertliğı
- Varikosel varlığı

- Vücut duruşu, kıl dağılımı ve meme gelişimi gibi sekonder seks karakteristiklerinin tespiti
- Rektum muayenesi yapılır (20).

#### **2.4.3. Ovulasyonun Değerlendirilmesi:**

Ovulasyonun varlığı ve ne zaman olduğu değişik yöntemler ile belirlenebilir. Ancak hiçbir test ovulasyonun kesin olarak gerçekleştiğini söyleyemez, ovulasyonun kesin kanıtı gebeliktir.

#### **A.Menstruel Öykü:**

Normal ovulasyonu olan bayanlarda adetler genellikle düzenli, miktar ve süre açısından sabit ve tipik olarak premenstruel veya menstruel semptomlarla beraberdir. Anovulatuvar kadınlarda ise adetler düzensizdir, ne zaman olacağı belli değildir, miktar olarak değişkendir ve düzenli paterni yoktur.

#### **B.Bazal Vücut Isısı (BVI):**

Bazal vücut ısı folliküler fazda düşüktür, ovulasyondan sonra luteal fazda 0,4 - 0,8 derece artar ve mensturasyondan hemen önce tekrar bazal seviyesine düşer. Ovulatuvar kadında bazal vücut sıcaklığında izlenen bu bifazik patern, sabah yapılan ölçümler ile kolaylıkla tespit edilebilir. Bazal vücut sıcaklığının en düşük seviyesi ovulasyondan bir gün önce veya ovulasyon günü izlenir.

Termojenik kayma yani bazal vücut ısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu  $>5$  ng/ml olduğunda gerçekleşir. Bu dönemde LH yükselişinden 1–5 gün sonra başlar ve ovulasyondan sonraki dördüncü güne kadar sürer. BVI en yüksek dereceye ulaştığında fertil periyod bitmiştir. En fertil dönem midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir. Siklusları düzenli olan kadınlarda bu bifazik patern şeması çıkarılırsa en erken ve en geç BVI kaymasının başladığı intervali içeren zaman diliminde gınaşırı ilişki önerilerek en fertil periyodun atlanması engellenmiş olur. BVI'nın diğer ovulasyon testlerine üstünlüğü kolay ve ucuz olmasıdır.

Monofazik patern saptanması veya luteal faz ısı artışının belirgin olarak kısa sürmesi ( $<11$  gün) anovulasyon veya kötü ovulatuvar fonksiyonun göstergesidir. Ancak bazı kadınlarda düzenli ovulasyon olmasına rağmen bifazik patern gözlenmediği de unutulmamalıdır.

#### **C.Serum Progesteron Konsantrasyonu:**

Foliküler fazda progesteron (P) düzeyi 1 ng/ml'nin altındadır. LH artışının olduğu gün hafif artış olmakta (1-2 ng/ml), ovulasyondan 7-8 gün sonra en yüksek düzeye ulaşmakta daha sonra da mens öncesi günlerde düşüş olmaktadır. Genel olarak 3 ng/ml'nin üzerindeki düzeyler ovulasyonun oluştuğunun objektif kanıtıdır (21). Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstrasyondan bir hafta öncesidir. Progesteron üretiminin süresi ve miktarı korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini dolayısıyla luteal fonksiyon kapasitesini gösterir. Ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında alınan 3 ölçümün toplamının 30 ng/ml olması veya tek bir ölçümün 10 ng/ml olması luteal faz eksikliğinin olmadığını göstergesidir (22).

#### **D.Üriner LH Salınımı:**

“Ovulasyon belirleyici kitler” veya “LH kitleri” olarak bilinen ürünler idrarda siklus ortası LH artışını tespit etmektedir. Siklus ortası LH artışı tipik olarak 48-50 saat sürmektedir. LH'nin yarı ömrü kısadır ve idrar yoluyla hızla temizlenmektedir. LH artışını doğru olarak saptamak için test beklenen artıştan 2-3 gün önceden başlamak üzere tüm siklus boyunca günlük yapılmalıdır. İlk pozitif test yeterli bilgiyi verecektir ve testin devamına gerek kalmayacaktır. Test öğleden sonra ve akşam saatlerinde (11-16) uygulandığı takdirde LH artışı sabahın erken saatlerinde başladığı ve birkaç saat sonra idrarda tespit edilemediği için sonuçlar serum LH artışıyla bağlantılı olacaktır. Genellikle ovulasyon idrar LH artımından 14-26 saat sonra ve hemen daima 48 saat içinde olmaktadır (23). Fertilitenin en yüksek olduğu dönem LH artımının olduğu gün ve sonraki 2 gündür. İlk pozitif testin olduğu günden sonraki gün genellikle en uygun ilişki ve inseminasyon günüdür.

#### **E.Endometrial Biyopsi:**

Korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini ve endojen yanıtını değerlendiren bir testtir. Progesteronun endometrium üzerinde yaptığı değişiklikler gözlenerek ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği izlenir. Foliküler faz boyunca endometrium dominant ovarian folikülden salgılanan östrojenin etkisiyle proliferatif patern gösterir. Luteal fazda ise korpus luteumdan salgılanan progesteronun etkisiyle sekretuar transformasyon olacaktır. Anovulatuvar kadınlar devamlı foliküler fazdadır ve endometriumları sürekli proliferasyon göstermektedir, artmış östrojen uyarısıyla birlikte hiperplastik duruma geçmektedir. Endometrial biyopsi ile endometrial hiperplazi, kronik endometrit, luteal faz yetersizliği tanısı da koyulabilir.

Luteal faz yetersizliği tanısı için biyopsinin ne zaman yapılacağı tartışmalıdır. Geleneksel görüş korpus luteumun fonksiyonlarının kümülatif etkilerini en iyi gösteren ve birçok çeşitli

histolojik özelliğın izlendiğı premenstruel dönemi kabul etmektedir. Diğer bir görüş midsekretuar dönemi önererek, bu dönemin implantasyon aralığı olduğunu ve gözden kaçabilecek endometrial maturasyon anormalliklerinin en iyi bu dönemde görülebileceğini söylemektedir (24). Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasındaki fark 2 günden az ise corpus luteum fonksiyonları normaldir. Histolojik tarih ve örnekleme arasında 2 günden fazla fark varsa luteal faz yetmezliğinden bahsedilir. Luteal faz yetmezliği en az iki örnekleme ile teyit edilmelidir. Çünkü normal ovule olan kadınlarda da sporadik olarak luteal faz defekti gerçekleşebilir. Endometrial biyopsi artık günümüzde infertil hastaların değerlendirmesinde geçerli bir yöntem değildir.

#### **F.Transvaginal Ultrasonografi (TVUSG):**

Seri ultrasonografik ölçümler ile gelişen folliküllerin sayısı, boyutları, ovulasyonu ve luteinizasyonu izlenebilir. Gelişimlerinin son döneminde preovulatar folliküller günde yaklaşık 2 mm büyümektedir. Ovulasyondan sonra follikül boyutu hızla azalır, kenarları düzensizleşir, internal eko derecesi artar ve cul-de-sac'da sıvı miktarı artar.

#### **G.Tiroid Stimule Edici Hormon (TSH), Prolaktin (PRL):**

Tiroid hastalıkları ve hiperprolaktinemi ovulatar disfonksiyona neden olabilmektedir. İnfertil hastalarda TSH ve prolaktin düzeylerinin mutlaka değerlendirilmesi gerekir.

#### **2.4.4. Over Rezervinin Değerlendirilmesi:**

Over rezervinin bilinmesi tedavinin seçiminde önemlidir. İleri yaş, geçirilmiş over cerrahisi, şiddetli endometriozis, obezite, sigara içimi, adezyon ve frozen pelvis gibi anatomik bozukluklar, latent veya prematur ovarian yetmezlik over rezervinde azalmaya sebep olan faktörlerdir (25).

Genç bayanlarda anormal over rezerv test sonuçları açıklanamayan infertilite dışında nadir görülür. Over rezerv testlerini tüm infertil kadınlara uygulamak yerine şu özellikleri olan hastalara uygulamak gerekir (19):

- 35 yaş üzerindeki kadınlar
- Tek overi olan veya ovarian cerrahi geçirmiş kadınlar
- Ekzojen gonadotropin stimulasyonuna kötü cevap veren kadınlar

#### **Over Rezervinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametre ve Testler:**

##### **A.Yaş:**

Over rezervi yaşla direkt ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki < 25 yaşta gebe kalamayan hastaların oranı %6 iken 36-40 yaşında bu oran %43'e çıkmaktadır. 40'lı yaşlara yaklaşıldığında 12 inseminasyon siklusu ile gebe kalabilme şansı %50'dir. Yaş ile reproduktif potansiyel azalmasına rağmen sınırlı bir prediktif değeri vardır (2). Over rezerv değerlendirilmesinde ilk bakılan parametre yaştır, gerek spontan ve gerekse yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerin prognozunun belirlenmesinde yaş önemli yer tutmaktadır (26).

### **B.Bazal FSH Düzeyi:**

Overlerde follikül gelişimini uyaran FSH'nın kan düzeyi over cevabı azaldıkça daha yüksek uyarıda bulunmak için tedricen yükselir. Üçüncü gün FSH değeri 10-15 IU/ml ve üzerinde saptanması over rezervinin azaldığının göstergesidir (2). FSH değeri sikluslar arasında dalgalanmalar gösterebilmekle birlikte en az bir kez yüksek bulunması zayıf over rezervi yönünden anlamlıdır. Yaşla beraber fertilitide meydana gelen azalma ve artan FSH düzeyleri kadınlarda reproduktif yaşlanmanın erken belirtisi sayılmaktadır. Bazal FSH'nın, yetersiz ovarian fonksiyonu ve infertilite tedavisine cevapta azalmış başarı oranlarını öngörmede yaşa oranla daha iyi bir belirleyici olduğu görülmektedir (27). Ancak, yalnız FSH ölçümünün over rezervinin indirekt göstergesi olması sebebiyle, daha yaşlı kadınlarda reproduktif potansiyel tahmininde güvenilir bir belirteç olacağı üzerinde de durulmaktadır (28).

### **C.Bazal Estradiol Düzeyi:**

Üçüncü gün estradiol düzeyinin yüksek olması ( $\geq 80$  pg/ml) over rezervinin kısıtlı olması yönünden uyarıcıdır. Üçüncü gün yüksek estradiol değerleri FSH üzerinde negatif feedback etki yoluyla FSH'nın olduğundan daha düşük saptanmasına yol açmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovarian hiperstimulasyon takibinde de estradiol takibi over rezervi açısından yol gösterici olmaktadır. Kontrollü ovarian hiperstimulasyon esnasında human koryonik gonadotropin (HCG) uygulama günü estradiol değerinin 800 pg/ml'nin altında olması "zayıf cevap" olarak adlandırılmaktadır. Menstruel siklusun 3. gününde FSH ve E<sub>2</sub>'nin birlikte değerlendirilmesi, E<sub>2</sub> konsantrasyon artışının FSH düzeylerini baskılayarak, artmış değerleri maskeleyeceğini ve yanlış değerlendirmeleri önleyecektir. Üçüncü gün E<sub>2</sub> düzeyinin <80 pg/ml olması tedavide iyi prognoza işaret etmektedir (29,30).

### **D.İnhibin-B Düzeyi:**

Overlerdeki granuloza hücrelerinden salgılanan inhibin-B FSH salınımını inhibe eder. İlerleyen yaş ve azalan over rezerviyle paralel olarak inhibin-B seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Üçüncü gün inhibin-B düzeyi 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranı düşük, siklus iptali riski yüksektir. İnhibin-B seviyesindeki düşüş üçüncü gün FSH seviyelerindeki değişimden önce meydana gelmektedir.

#### **E.Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT):**

Üçüncü gün FSH ve E2 ölçümü yapılır. Takiben 5 ve 9. günler arasında 100mg/gün klomifen sitrat uygulanır. FSH ve E2 ölçümü 10. gün tekrarlanır ve 3. gündeki bazal seviyeler ile birlikte değerlendirilir Klomifen uyarısı ile folikül gelişiminin uyarılması ve buna bağlı olarak folikülden E2 salgılanması beklenir. 10.günde FSH'nın bazal değere göre artmış olması olumsuz sonuç olarak değerlendirilir.3. gün ve 10. gün FSH toplamının  $\geq 26$  olması halinde test pozitif kabul edilir. Anormal CCCT yaştan bağımsız olarak kötü prognozu gösterse de yaşlı hastalarda normal CCCT'ye rağmen azalmış gebelik oranları bulunabilir. Bazal FSH düzey ölçümü ile CCCT'nin infertilite tedavisi gören hastalarda gebelik oluşum başarısının öngörülmesindeki değerini araştıran bir meta-analiz çalışmasında, bazal FSH ve CCCT değerinin benzer olduğu; normal bulunan değerlerin yararlı olmadığı ancak, anormal bulunan sonuçlarda tedaviyle gebeliğin neredeyse hiç mümkün olmadığı bildirilmiştir (31).

#### **F.GnRH Analogu Stimulasyon Testi (GAST):**

GnRH agonistleri uygulamanın ilk 4–6 günleri arasında FSH ve LH artışına, buna bağlı olarak E2 artışına sebep olur. Bu durum “flare etki” olarak adlandırılır. Testte siklusun 2. veya 3. günü GnRH agonisti verilerek takiben E2 değişiklikleri değerlendirilmektedir. GAST sonrası dört farklı E2 paterni izlenebilir:

- Hızlı E2 yükselmesini takiben siklusun 4. günü azalma
- Gecikmiş E2 yükselmesini takiben siklusun 6. günü azalma
- Devamlı E2 yükselmesi
- GnRH analog kullanımından sonra E2 yükselişinin olmaması

Klinik gebelik oranları dört grupta anlamlı derecede farklı saptanmıştır (sırasıyla %46, %38, %16, %6) (25).

GAST testinin over rezervini belirlemek açısından diğer testlere üstünlüğü olmadığı saptanmıştır. Uygulamadaki zorluk ve pahalı olması nedeni ile pratik kullanımda yer bulamamaktadır.

#### **G.Over Hacmi ve Antral Follikül Sayısı:**

Over hacmi ve antral follikül sayısı transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilir. Antral follikül sayısına göre ovarian rezerv dört dereceye ayrılır (25):

**Grade 1:** Antral follikül sayısı 4'den azdır. KOH' a yanıt yetersizdir, başarısızlık riski yüksektir.

**Grade 2:** Antral follikül sayısı 4-6' dır. KOH' a cevap yetersizdir.

**Grade 3:** Antral follikül sayısı 7-10' dur. KOH'a iyi cevap veren bazen aşırı yanıt gösteren overlerdir.

**Grade 4:** Antral follikül sayısı 10'dan fazladır. Bu overler polikistik over (PCO) veya PCO benzeri olup folliküler atrezi veya ovarian hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski yüksektir.

Antral follikül sayısı yaş ve bazal FSH'a göre over rezervini belirlemede daha güvenilir bir parametredir. Over hacminde azalma ise serum FSH değerlerinin yükselmesinden önce izlenir ve ovarian yaşlanmayı gösterir. Over hacminde azalma ile indüksiyona cevap azalır, siklus iptal oranı artar.

#### **H.Önceki Tedavilere Verilen Cevap:**

Önceki sikluslarda yüksek doz gonadotropine ihtiyaç duyulması, az sayıda follikül ve oosit elde edilmesi ve KOH sırasında düşük serum E2 seviyeleri azalmış over rezervini yansıtmaktadır.

#### **2.4.5. Servikal Faktörün Değerlendirilmesi:**

**Postkoital Test ( Sims- Hühner Testi):** İnfertilitede servikal faktörü belirleyen geleneksel bir metoddur. Servikal mukus örneklemesi, beklenen ovulasyondan hemen önce ilişkiden 2–12 saat sonra yapılmalıdır. Mukusun mikroskopik ve makroskopik incelemesi yapılır ve varolan spermelerin motilite ve sayısı belirlenir. Mukusun fiziksel özellikleri olarak hacmine, pH'a, berraklığına, sellülaritesine, viskozitesine ve ferning testine bakılır. Birçok alanda tek bir motil sperm izlenmesi pozitif veya normal test olarak değerlendirilir.

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde rutin postkoital test uygulaması gereksizdir. Sonuçların tedavinin yönünü değiştireceği düşünülen kişilere test uygulanabilir (19).

#### **2.4.6. Uterin, Tubal, Peritoneal Faktörün Değerlendirilmesi:**

### **A. Histerosalpingografi:**

Uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi verir. Çoğu uterin anomalilerin değerlendirilmesinde net görüntü sağlar (unicornus, septat, bicornus, didelfis). Submükoz myom ve intrauterin adezyonların da tanısında yardımcı olur. Endometrial poliplerin saptanmasında da faydalı olmakla beraber diğer metotlar daha sensitiftir. Histerosalpingografi (HSG) ile proksimal, distal tubal okluzyon ve salpenjitis isthmika nodosa gösterilebilir. HSG'nin tubal obstruksiyonu tanımlamadaki sensitivitesi %65'dir.

### **B. Transvaginal Ultrasonografi ve Sonohisterografi:**

Myom, adenomyosis gibi uterin patolojilerin tanısında kullanılır. Konjenital malformasyonların tanısında TVUSG, HSG'yi tamamlayıcı niteliktedir. Fundal kontur şeklini belirleyerek septat ve bicornuat uterusun ayrımını sağlar. Sonohisterografi submükoz myom, endometrial polip gibi kavitede yer tutan lezyonların ve uterin sineşinin tanısında kullanılır. TVUSG ile overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, over içi veya paraovarian kitleler de saptanabilir.

### **C. Sonohisterosalpingografi:**

Bu işlem tubal açıklığı gösteren cul-de-sac' ta sıvı birikiminin görülmesi esasına dayanır. Bununla birlikte teknik, tubal anatomi ve bir veya iki tüpün mü açık olduğu konusunda bilgi vermemektedir.

### **D. Histeroskopi:**

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren bir yöntemdir. Histeroskopi genellikle diğer daha az invaziv yöntemlerle tanı konulan hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. İnfertil hasta grubunda intrauterin patoloji sıklığı yaklaşık %10-62 oranındadır. IVF uygulanacak hastalarda HSG ile tespit edilemeyen ve histeroskopi ile saptanan intrauterin patoloji oranı %20-50'dir.

### **E. Laparoskopi:**

Laparoskopi endometriosis, pelvik adezyon, tubal hastalık varlığında veya şüphesinde endikedir. Serviksten verilen metilen mavisi ile tubal açıklık izlenir, proksimal ve distal tubal oklüziv hastalık tanısı koyulabilir. Fimbrial fimozis ve peritubuler adezyon tanısı da bu metotla koyulabilmektedir.

### **F. Transvaginal Hidrolaparoskopi ve Fertiloskopi:**

Tubal faktörün incelenmesinde alternatif yöntemlerdir. Hidrolaparoskopi, kuldoskopi tekniğine dayanmaktadır. Pelvise posterior fornixten verres iğnesi ile 200 ml ve üzerinde salin infüzyonu yapılır ve cul-de-sac' a küçük kalibreli endoskopik aletle girilerek inceleme yapılır. Bunun bir ileri aşaması fertiloskopidir. Burada ikinci bir histeroskopi ve kromotubasyon için intrauterin balon endoskop uygulanır.

#### **2.4.7. Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi:**

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde aşağıdaki amaçlar izlenmelidir(20):

- Mümkünse infertilitenin özel nedenlerinin tanımlanması ve düzeltilmesi
- İnfertilitesinin düzeltilemeyeceği fakat IUI veya yardımcı üreme teknikleri ile yardımcı olunabilecek kişilerin tanımlanması
- Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edilen kişilerde çocuklarını etkileyebilecek genetik anormalliklerin belirlenmesi
- Yardımcı üreme teknikleri ile düzeltilemeyecek durumlarda donör spermi kullanılması veya evlat edinme gibi seçeneklerin değerlendirilmesi
- Özel tıbbi ilgi gerektirebilecek altta yatan sağlığı veya hayatı tehdit edebilecek durumların tanımlanması

#### **A.Semen Analizi:**

Semen analizi erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Erkek faktörünün değerlendirilmesinde ilk olarak en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış iki semen analizinin olması gerekir. Semen, 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla alınmalıdır. Semen evde veya laboratuarda alınabilir. Örnek evde alınmışsa oda veya vücut sıcaklığında tutularak transportu yapılmalıdır. Semen örneği toplandıktan sonra bir saat içinde incelenmelidir.

Semen analizinde Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) önerdiği referans değerler (21):

- Ejakulat hacmi :1,5-5 ml
- pH :>7,2
- Sperm konsantrasyonu :>20 milyon/ml
- Total sperm sayısı : >40 milyon/ejakulat
- Motilite : >%50
- İleri hareket : >2 (0-4 arasında derecelendirilir. Derece 3-4: hızlı hareket eden, Derece 2: yavaş hareket eden, Derece 0-1: progresif olmayan )
- Normal morfoloji : %50 ( DSÖ, 1987)

>%30 ( DSÖ, 1992)

>%14 ( Kruger kriterleri DSÖ, 1999)

- Sperm aglutinasyonu : <2 (0-3 arasında)
- Viskozite : <3 (0-4 arasında)
- Yuvarlak hücre : <5 milyon/ml

#### **B. Endokrin Testler:**

İnfertil erkekte endokrin değerlendirme için endikasyonlar:

- 1) Sperm konsantrasyonunun 10 milyon/ml' nin altında olması
- 2) Cinsel fonksiyon bozukluğu (impotans, azalmış libido)
- 3) Spesifik endokrinopatiji düşündüren diğer klinik bulgulardır (20).

Bu durumda FSH, LH, Testosteron, Prolaktin düzeylerine bakılmalıdır.

#### **C. Sperm Fonksiyon Testleri:**

Sperm penetrasyonunun gösterilmesi, insan zonasına bağlanma testleri, bilgisayar yardımlı sperm analizi, akrozin ve akrozom reaksiyonu, biyokimyasal testler sperm fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır, rutin uygulanan testler değildir.

#### **D. Ürolojik Değerlendirme:**

Bu amaçla transrektal ya da skrotal sonografi ve testiküler biyopsi yapılabilir.

#### **E. Genetik Değerlendirme:**

Kistik fibrozis gen mutasyonu, Y kromozom mikrolelesyonu, kromozomal anomaliler, sperm kromatin yapısı araştırılır. Nonobstruktif azospermisi veya ciddi oligospermisi olan (5 milyon/ml' den az) erkeklerde, İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılacak olgularda spermler kullanılmadan önce karyotipleme yapılmalıdır (20).

## **2.5.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ**

Yardımcı üreme teknikleri overlerden oositlerin elde edilmesini sağlayan tüm teknikleri içermektedir. İlk ve en yaygın yöntem in vitro fertilizasyondur (IVF).

IVF işlemi ekzojen gonadotropin ile yapılan kontrollü ovarian hiperstimulasyonu, transvaginal ultrasonografi altında oosit toplama işlemini, labaratuarda fertilizasyonu ve embriyoların uterusu transservikal olarak transferini içerir. İlk IVF bebeğinin doğduğu 1978'den itibaren yıllar içinde teknikler oldukça gelişmiş ve genişlemiştir. YÜT artık ejakulat ile mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu ile (MESA) veya testikuler sperm ekstraksiyonu ile (TESE) elde edilmiş spermelerin intrasitoplazmik olarak enjekte edildiği yöntemleri (ICSI), yardımla tutunma tekniğini (asiste hatching) ve implantasyon öncesi genetik tanıyı (PGD) içermektedir.

YÜT' nin diğer tipleri laparoskopi ile yapılan tubal oosit ve sperm transferi (GIFT), tubal zigot transferi (ZIFT) ve tubal embriyo transferidir (TET). Geçmiş yıllarda bu invaziv teknikler bazı infertil hastalarda birtakım avantajlar sağlamaktaydı ancak bu durum artık geçerli değildir. Bu tekniklerin günümüzde kullanım alanları sınırlıdır.

#### **IVF Endikasyonları:**

- Tubal tıkanıklık veya başarısız tuboplasti
- Erkek faktörü
- Ağır pelvik adezyon
- İleri evre endometriozis
- Ovarian yetmezlik ( oosit donasyonu için)
- Ovulatuvar fonksiyon bozukluğu (Polikistik over sendromu, hipogonadotropik hipogonadizm) olan hastalarda daha az invaziv tedaviler ile başarısız olunmuşsa
- Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda daha az invaziv tedaviler ile başarısız olunmuşsa
- Kanseri veya başka bir medikal hastalık tanısı alıp hemen tedavi altına alınacak hastalar (kemoterapi veya radyoterapi) eğer fertiliteleri tehlike altına girecekse IVF ile elde edilecek embriyoların kriyoprezervasyonu amacıyla
- Genetik hastalık riski olan hastaların çocuklarına preimplantasyon genetik tanı yapılabilmesi amacıyla IVF uygulanabilir.

IVF' de başarıyı belirleyen prognostik faktörler maternal yaş, over rezervi ve önceki üreme performansıdır. Kadın yaşı tek başına en önemli prognostik faktördür. Ayrıca artmış 3.gün FSH seviyesi veya anormal CCCT yaştan bağımsız olarak IVF başarısı için kötü prognostik

faktörlerdir (32,33). Sigara içen kadınlarda sigara içimi IVF öncesi kesilmelidir çünkü sigara içimi başarı şansını yarı yarıya düşürmektedir (34). Hidrosalpinks kötü IVF sonuçları ile ilişkilidir, sıvısı inflamatuvar özelliktedir ve embriyo ve endometriuma toksik etki göstererek veya mekanik olarak implantasyonu engelleyebilir. Bu hastalarda IVF öncesi salpenjektomi yapılması başarı oranını artırır (35,36). Leiomyomların IVF başarısı üzerine etkisi net değildir, ancak endometrial kaviteye bası yapan myomlar çıkarılmalıdır (37).

### **2.5.1. Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon:**

IVF ile ilk başarılı doğum spontan ovulatuvar siklus ile elde edilmiş, tek oosit toplanmış ve tek embriyo transfer edilmişti. Uterusa birden fazla embriyo verilerek gebelik hızının arttığının anlaşılması ile iyi kalitede embriyoların seçilmesine imkan verecek ve mümkün olduğunca çok follikülün elde edilebileceği KOH rejimleri önem kazanmıştır. KOH rejimlerindeki amaç overlerden çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmesidir. (38). Optimal sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi için gerekli olan KOH protokolü , her hasta için kendi özellikleri doğrultusunda planlanmalıdır. Bireysel olarak seçilen uygun bir tedavi protokolü ile KOH gerçekleştirilmesi tedavide başarı şansını arttırabildiği gibi iptale gden siklus sayısının da azaltmaktadır. Bu nedenle her olgu için en yüksek başarının elde edilebileceği , bireysel özellikler , endokrinolojik tablo , yaş ve geçmiş deneyimler gib kritik faktörler göz önüne alınarak KOH protokolü seçilmelidir.

KOH uygulamasında başlangıç gonadotropin dozunun ayarlanmasında dikkate alınması gereken faktörler şu şekilde sıralanabilir.

- Kadın yaşı
- USG ile belirlenen over rezervi
- Bazal FSH, E2ve İnhibin B değerleri
- Vücut kitle indexi
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Overlerde yer işgal eden kitle varlığı
- Önceki ovulasyon indüksiyonu ve KOH cevabı

Başlangıç dozunun belirlenmesi esnasında bu parametrelerin hepsi bir arada değerlendirilmelidir.

### **A. Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyonda Kullanılan İlaçlar:**

## 1. Klomifen Sitrat:

Klomifen nonsteroidal estradiol analogu olup trifeniletillen yapısındadır. Östrojen agonisti ve antagonisti etkileri beraber barındırır. 50 mg' lık tabletlerinde %38 zuklomifen (trans-klomifen), %62 enklomifen (cis-klomifen) stereoizomerlerini içerir. Enklomifen en etkili izomerdir ve ovulasyonu sağlayan etkisinden sorumludur.

Klomifen hipotalamus ve hipofizde hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojenin bağlanmasını önler. Ancak östrojenden farklı olarak reseptöre uzun süre bağlı kalır ve ortamdaki reseptör sayısını azaltır. Endojen östrojenin hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feedback etkisinin ortadan kalkması sonucu GnRH salınım sıklığı, FSH ve LH salgılanması artar, ovarian folliküler gelişim indüklenir. Follikül gelişimine paralel olarak serum östrojen seviyeleri giderek yükselir ve LH salınımını ve ovulasyonu tetikler (39).

Anovulatuvar infertilite klomifen sitrat (CC) tedavisinin en önemli endikasyonudur. Oligomenore, amenoresi olup progesteron challenge testine normal menstruel cevap veren hastalar (DSÖ grup II) klomifen sitrat tedavisinden fayda görür. DSÖ grup I (hipogonadotropik hipogonadizm) hastalarda CC kullanımının yararı yoktur. Luteal faz defekti, açıklanamayan infertilite diğer CC kullanma endikasyonlarıdır (39).

Over kisti, malignite şüphesi ve karaciğer hastalığında CC kullanımı kontrendikedir (39). Klomifen karaciğerde temizlenir ve dışkı ile atılır.

Adetin 3-5. günleri arasında CC tedavisine başlanır. Adetin 2-5. günleri arasında tedaviye başlananlarda ovulasyon, konsepsiyon oranı ve gebelik oranları benzerdir (40). Tedaviye genellikle 50 mg'lık tabletler ile başlanır ve 5 gün süre ile verilir. Eğer ovulasyon sağlanmaz ise sonraki siklularda doz 50 mg artırılır, 250 mg' a kadar çıkılabilir. Dozun 150 mg'ın üstüne çıkması ile gebelik oranı artmaz.

Uygun seçilmiş olgularda klomifen sitrat tedavisi ile %75 ovulasyon sağlanabilir. 6–9 sikluluk tedaviler sonrası toplam %70-75 oranında gebelik beklenebilir (41, 42).

En sık görülen yan etki sıcak basmasıdır. Abdominal distansiyon, şişkinlik, memelerde hassasiyet, bulantı, kusma, görme bozuklukları ( bulanık veya çift görme, skotomlar, ışığa hassasiyet), baş ağrısı görülebilir (39). Görme bozuklukları seyrek görülür (%2) ve geri dönüşümlüdür, ancak optik nöropati seyrek durumlarda rapor edilmiştir ve görme bozukluğu varlığında tedaviyi kesmek daha uygundur.

Klomifen servikal mukusta kalite ve miktar olarak azalmaya sebep olur. Endometrium üzerinde antiöstrojenik etkisi vardır, endometrial büyümeyi duraksatır. Klomifenin fare

ovumunun fertilizasyonunda ve in vitro embriyo gelişiminde yan etkisi olduğu gözlenmiştir (43). Ancak kadınlardaki çalışmalar, tekrarlayan tedavi sikluslarına rağmen enklomifen ve zuklomifen konsantrasyonlarının asla yan etkiler için gerekli seviyelere ulaşmadığını göstermektedir (44).

Klomifen tedavisinde multifoliküler gelişim gonodotropin ile tedaviye oranla daha azdır. Çoğul gebelik riski yaklaşık %5-8'dir. Klomifen tedavisi konjenital anomali ve düşük oranını artırmaz (39). Fertilite tedavisinde kullanılan ilaçlar infertil kadınlarda borderline seröz over tümörü riskinde hafif bir artışa sebep olur, invaziv kanser riskinde artış yoktur (45). Fertilite tedavisinde kullanılan ilaçlar meme kanseri riskini ise artırmaz (46, 47). Bazı çalışmalarda klomifen sitratın endometrium kanseri riskini arttırabildiği gösterilmiştir (48).

## **2. Gonadotropinler:**

Gonadotropinler moleküler ağırlığı 30 kDa olan glikoprotein yapıda hormonlardır. Karbohidrat içeriğinde fruktoz, mannoz, galaktoz, asetilglukozamin, N- asetilnöraminik asit bulunur. Sialik asit içeriği ise değişkendir ve HCG' de 20, FSH' da 5, LH' da 1 veya 2 sialik asit bulunmaktadır. Sialik asit içeriğinin fazla olması preparatın biyolojik yarılanma ömrünü uzatır. Bu nedenle üriner gonadotropinlerin pitüiter LH veya FSH' ya göre yarılanma ömrü belirgin olarak daha uzundur. Gonadotropinlerde kovalent olmayan bağlarla birleşen  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üniteleri vardır.  $\alpha$  alt ünitesi tüm gonadotropinlerde aynıdır. HCG, FSH, LH' ya ait  $\beta$  alt ünitesi değişik uzunlukta aminoasit dizilimleri içerir (39). DSÖ Grup I hastalar,klomifene dirençli anovulasyon (DSÖ Grup II) ve açıklanamayan infertilite olgularında endikedir.

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler üç çeşittir: üriner, saflaştırılmış üriner, rekombinant

**Human Menapozal Gonadotropin (HMG, Menotropin):** Postmenopozal kadınların idrarından elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, kas içine enjekte edilir. HMG preparatları 5 farklı FSH izohormonu ve 9 farklı LH izohormonu içerebilir. Farklı kutulardaki HMG preparatları farklı hasta cevaplarına sebep olabilir. HMG preparatları çeşitli üriner kökenli proteinleri de içerir. Tümör nekrozis faktör binding protein 1, transferin, ürokinaz, Tamm-Horsfall glikoproteini, epidermal büyüme faktörü, immunglobulin ilişkili proteinler preparatlarda bulunabilir. Bu proteinler HMG' nin sık yan etkisi olan alerjik reaksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır.

**Saflaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, uFSH):** İmmünafinite kromatografi yöntemi ile idrardaki LH' nin uzaklaştırılması ile elde edilir. Bir ampul içinde 75 IU FSH, 1 IU' den az LH içerir, kas içine enjekte edilir.

**Yüksek Oranda Saflaştırılmış FSH (FSH-HP):** 75 IU FSH ve 0,001 IU'den daha az LH içermektedir. LH aktivitesini sağlayan, preparata eklenen HCG'dir. Üriner protein içerikleri de çok az olduğundan cilt altına uygulanabilir.

**Rekombinant FSH (r-FSH):** Çin hamster over hücre dizilerine  $\alpha$  ve  $\beta$  FSH salgılanımını kodlayan genler yerleştirilerek FSH sentezlenmesi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgılanımı sağlanır. Sonrasında immünekromatografi ile anti-FSH monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırılır. Rekombinant FSH preparatları daha kısa yarılanma ömrüne sahip daha az asidik olan FSH içerirler ama östrojen sekresyonunu aynı veya daha güçlü şekilde uyarırlar (49). Rekombinant gonadotropinlerin avantajı daha az üriner protein içermeleri, daha tutarlı yapıları olmaları ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok daha az değişiklik göstermesidir.

**Rekombinant LH (r-LH):** Aynı r-FSH' da olduğu gibi benzer teknolojiyle ve Çin hamsteri over hücreleri kullanılarak elde edilir. Bir ampulde 75 IU LH içerir ve cilt altına uygulanır. Hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarda (DSÖ grup I) ovulasyon indüksiyonu veya kontrollü ovarian hiperstimulasyon sikluslarında ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılmaktadır.

**Human Koryonik Gonadotropin (HCG):** HCG molekül ağırlığı 30 kDa olan LH ile aynı  $\alpha$  subüniteye ve aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. İdrardan elde edilen HCG ovulasyonu tetiklemek için kullanılır. Bir ampulde 5000 IU HCG vardır ve intramusküler uygulanır. HCG uygulanması ile granuloza hücrelerinin luteinizasyonu, estradiol sentezinden progesteron sentezine dönüş, oosit maturasyonu ve 36–40 saat sonra folliküler rüptür gerçekleşir. HCG' nin plazmadan temizlenme hızının LH'dan daha yavaş olması corpus luteumdan daha fazla östrojen, progesteron salınımına neden olarak OHSS riskini artırır, dolaşımdaki fazla östrojen implantasyon başarısızlığına neden olabilir, erken gebelik kaybı oranını artırabilir. Dolaşımdaki HCG erken gebeliğin saptanmasında yanlışlığa sebep olabilir.

**Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-HCG):** r-HCG diğer gonadotropinler ile aynı rekombinant teknolojisi kullanılarak elde edilir. 250 mcg r-HCG 6500 IU üriner

HCG'ye eşdeğerdir. Subkutan uygulanabilir. Enjeksiyon sonrası lokal reaksiyon üriner preparata göre daha az görülür.

Gonadotropin tedavisi ile %90 oranında ovulasyon sağlanabilir. Ancak hipogonadotropik hipogonadizm olan kadınlarda 6 ay içinde toplam gebelik oranı %90' larda iken klomifene dirençli anovulatuvar vakalarda %30-60 civarındadır. Hiperandrojenik olanlar en kötü prognoza sahiptir (50).

Ekzojen gonadotropin tedavisinde çoğul gebelik ve OHSS riski vardır. Bu riskler tamamen engellenemese de dikkatli bir yönetim ile minimize edilebilir.

### **3. GnRH Agonistleri:**

Doğal GnRH kısa yarılanma ömrüne sahiptir, hızlı enzimatik parçalanma ile inaktive edilir. GnRH analogları ise daha uzun yarılanma ömrüne ve daha yüksek reseptör affinitesine sahiptir.

GnRH agonistleri küçük polipeptid moleküllerdir ve parenteral uygulanmaları gerekir. Oral veya rektal uygulamada biyoyararlanımı çok düşüktür (%0-1). İntranazal sprey olarak kullanılabilir, biyoyararlanımı %3-5' dir ve hızlı eliminasyon kinetiği nedeni ile günde 2-6 kez uygulanması gerekir. Depo formları mevcuttur. Depo formunun intramuskuler enjeksiyonu 28-35 gün boyunca terapötik düzey sağlar. GnRH agonistleri; leuprolide, buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin ve triptorelindir. Bu ilaçlar ilk uygulandığında gonadotropin sekresyonunu artırır (flare up etki), 7-14 gün sonrasında ise pitüiter süpresyon başlar. Uzun süreli GnRH agonist uygulaması GnRH reseptörlerinde down regülasyona sebep olur.

Yan etkileri azalmış serum östrojen konsantrasyonuna bağlıdır. Sıcak basması, libido azalması, impotans, vaginal kuruluk, meme büyüklüğünde azalma, emosyonel instabilite, kemik mineral dansitesinde azalmaya sebep olur.

### **4. GnRH Antagonistleri:**

GnRH antagonistleri pitüiter GnRH reseptörlerine geri dönüşümlü olarak bağlanarak kompetitif inhibisyon yaparlar ve GnRH' nın reseptörüne bağlanmasını engellerler. Etkileri hemen ortaya çıkar ve doz bağımlıdır. Reseptör aktivasyonu yapmadan direk reseptör blokajı yaparlar, flare up etkisi yoktur. Agonistlerle karşılaştırılınca etkili pitüiter supresyon yapmak için daha yüksek doza ihtiyaç vardır, antagonistlerin etkisi ilaç kesilince hızla kaybolur, agonistlerde ise etki yavaş ortadan kalkar.

Sentezlenen ilk iki jenerasyon GnRH antagonisti anafaksi ve ödem yan etkileri nedeni ile kullanılmamaktadır. Üçüncü jenerasyon ilaçlarda bu sorun ortadan kaldırılmıştır. Üçüncü jenerasyon GnRH antagonistleri Nal Glu, Antide, Org 30850, Ramorelix, Cetrorelix, Ganirelix, A-75998, Azoline B ve Antarelix' dir. Üçüncü jenerasyon ilaçların sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde reaksiyon, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, halsizliktir. Diğer ilaçlar ile etkileşimi yoktur. Serum biyokimyası ve hematolojik parametrelerde belirgin değişiklik yapmasa da karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

### **B.Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon Protokolleri:**

Ovaryan stimülasyon YÜT(yardımcı üreme teknikleri)'nin anahtar bir bileşeni haline gelmiştir. Ovaryan stimülasyon 25 yıldır IVF prosedüründe transfer için bir ya da daha fazla embriyo seçiminde olan etkisizliği kompanse etmeye yönelik olarak oosit sayısını artırmak amacı ile kullanılmaktadır. (51)

Şu an için stimülasyon protokolleri için en çok kullanılan rejim; göreceli olarak yüksek dozda eksojen FSH ile birlikte uzun GnRH agonistleri ile hipofiz supresyonu yapmaktır.(52) Birkaç randomize çalışmada daha yüksek dozlar uygulandığında sonucun daha iyi çıkmamasına rağmen, Gonadotropin başlangıç dozları genellikle 150-450 IU/gün şeklindedir. (53,54)

Güncel olarak kullanılan ovaryan stimülasyon tedavi rejimleri kompleks, pahalı, haftalar süren günlük enjeksiyon ihtiyacı ve yoğun ovaryan yanıt monitorizasyonu gerektirir. Bu rejimlerin komplikasyon olarak ovaryan hiperstimülasyon sendromuna (OHSS) yol açma ihtimalleri vardır.(55,56,57,58,59,60,61 )Ovaryan stimülasyonunun diğer olumsuz etkileri arasında duygusal stres, yüksek tedaviyi terk etme oranı, ve abdominal huzursuzluk vardır. Buna ilaveten, uzun dönem riskler ile ilgili belirsizlik olmakla birlikte, IVF tedavisi sonucu düşük doğum ağırlığı ve doğum defektleri insidansında artış da vardır.

1996'da Edwards ve arkadaşları dünyada ilk kez IVF için ovaryan stimülasyon yaklaşımları ile ilgili kaygılarını ifade ettiler ve daha ılımlı protokoller yapılmasını önerdiler. Hafif stimülasyonun amacı tedavi risklerinin minimize edildiği daha güvenli ve hastaya daha faydalı protokoller geliştirmektir. (62,63)

## 1. Doğal Siklus:

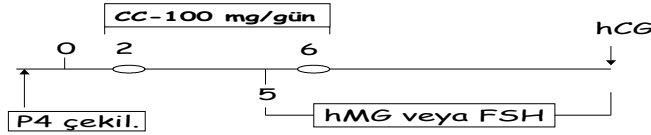
Doğal IVF siklusu over uyarımına zaten düşük cevap veren (1–2 follikül) veya uyarımın medikal sebeplerden dolayı sakıncalı olabileceği durumlarda uygulanabilir. Doğal sikluslarda bir tane olgun oosit ve tek bir embriyo elde edilir. Siklus iptal riski fazladır (%25–75), siklus başına başarı oranları düşüktür (64,65). Ekzojen HCG öncü follikül yeterli büyüklüğe ulaştığı zaman yapılır. GnRH antagonist adjuvan tedavisi erken LH pikini engeller ve doğal IVF siklus sonuçlarında düzelmeye sebep olur (66). Seçilen follikül çapı 12-13 mm' ye ulaştığından itibaren prematur luteinizasyonu önlemek için antagonist verilir. Aynı gün 150 IU FSH yada HMG eklenir.

## 2.Klomifen ve Ekzojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi:

Beş gün 100mg/gün klomifen tedavisinin ardından ekzojen gonadotropin verilen sikluslar tek başına klomifen tedavisine göre daha başarılıdır (67). İlaç maliyeti ve takip ihtiyaçları biraz daha fazladır. Fresh uygulama ve kriyoprezervasyon için daha az oosit ve embriyo elde edilir, OHSS riski daha düşüktür.

### KOH (1978–1987)

Louise Brown natural siklusta oosit eldesiyle dünyaya geldi.



- 14 mm lik foll den sonra üriner LH surge/ 4 saat arayla
- Premature luteinizasyon ve kötü oosit kalitesi
- Sık siklus iptali: > %30

Şekil2.2. Klomifen ve Ekzojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavisinin Şematik sunumu (133)

## 3.Uzun Etkili GnRH Agonistleri ile Yapılan Down Regülasyon Sonrasında Ekzojen Gonadotropin Uyarımı- Long Protokoller:

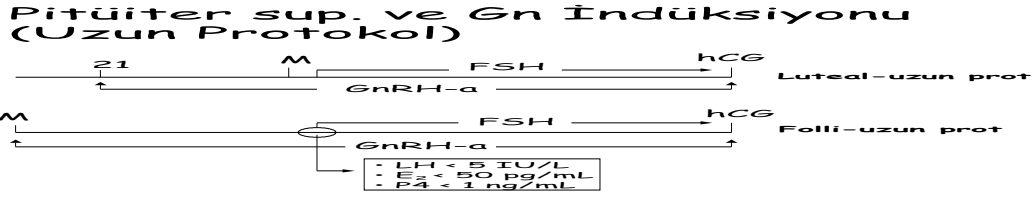
GnRH agonistleri endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonunu baskılar, erken LH salınımını engeller. Yapılan bir çalışmada plasebo grupta %23 erken LH surge saptanırken GnRH agonisti verilen grupta hiç erken LH surge olmamıştır (68). Toplanan oosit sayısı ve elde edilen gebelik oranı tek başına gonadotropin verilen sikluslara göre daha yüksek bulunmuştur (69). Tek başına ekzojen gonadotropin verilmesine göre belirgin dezavantajı GnRH agonist tedavisi sırasında bir sonraki gonadotropin tedavisine karşı bir duyarsızlığa sebep olup ihtiyaç duyulacak toplam gonadotropin dozunu ve dolayısıyla maliyeti artırabilme

olasılığdır. Bir önceki siklusun midluteal döneminde bir GnRH agonisti ile hipotalamo-hipofizer-ovarian aksın baskılanmasını takiben idame doza geçilir ve gonadotropin uyarısı başlatılır. Tedavi erken foliküler fazda da başlayabilir, ancak hipofizer baskılanma için ihtiyaç duyulan süre daha uzun olur (70).

Leuprolide asetat için baskılama dozu 1 mg, idame dozu ise 0,5 mg' dır. Triptorelin için başlangıç dozu 0,1 mg' dır, hipofizer baskılanmayı takiben doz 0,05 mg' a düşölür ve HCG gününe kadar bu dozda devam edilir. Tek sefer uygulanan GnRH agonisti tedavisi (leuprolide, goserelin) kolaylık sağlar ancak kullanılan gonadotropin dozu ve süresini artırır (71). Sıradan GnRH agonisti tedavi rejimleri ile yapılan uyarılarda kötü cevap veren kadınlarda dozu yarıya hatta daha da fazla düşürmek veya agonist tedavisini erken dönem tamamen kesmek verilecek over cevabında düzelmeye yol açar.(72,73).

Hipofizer baskılanma kriterleri olan serum E2 salınımının baskılanması (<40 pg/ml), over folliköl aktivitesinin baskılanması (TVUSG ile 10 mm'den büyük folliköl saptanmaması) sağlandıktan sonra gonadotropin tedavisine başlanır. Gonadotropin başlangıç dozunu belirlemede kadının yaşı, bazal antral folliköl sayısı, bazal FSH, E2, inhibin B değerleri, vücut kitle indeksi (VKİ), geçirilmiş over cerrahisi, overde yer işgal eden kitle varlığı (endometrioma, kist), önceki ovulasyon indüksiyonu veya KOH cevabı önemli faktörlerdir (74).

Tipik başlama dozu 225-300 IU uFSH, rFSH veya HMG kadardır. Dozun yeterli olup olmadığını anlamak için 3-5 gün sonra yapılan E2 ölçümü ve follikölometri yapılır. Hastanın verdiği cevaba göre 1-3 gün aralar ile monitorizasyona devam edilir. Çoğu kadın 7-12 günlük bir uyarı dönemi gerektirir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında folliköl elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16 mm boyutunda folliköl bulunması faydalıdır. Serum estradiol konsantrasyonu ölçüme ve tüm kohortun olgunluğuna göre değişir (14 mm veya daha büyük folliköl başına 200 pg/ml). Hedeflenen cevap ortaya çıktıktan sonra folliküler maturasyonun tetiklenmesi için 5000-10000 IU HCG verilir. Eş etki için 250 mcg rHCG kullanılabilir.



Şekil2.3. Uzun potokol uygulamasının şematik sunumu (133)

### Aşırı Cevaplı Olgularda ( High Responders) KOH Uygulaması:

Artmış masif ovarian genişleme, bütün boyutlardaki folliküllerde artış, belirgin serum estradiol artışı (3000 pg/ml' den fazla) olur. Bu hastalarda OHSS riski belirgin şekilde artmıştır. Tespit edildiğinde;

- Siklus iptali
- “ Coasting”: GnRH agonist tedavisi devam eder ama 1–3 gün boyunca gonadotropin tedavisi kesilir. Estradiol seviyeleri normale gelince HCG verilir.
- Oositler toplanır ve döllenir ancak transfere kadar tüm embriyolar dondurulur.
- Transfer, oositler toplandıktan sonra 5. güne kadar geciktirilir, ovarian hiperstimulasyon belirtileri takip edilebilir.
- Aşırı cevaplı olgularda bir sonraki siklus genellikle oldukça başarılıdır. Hem oral kontraseptif hem de GnRH agonisti ile yapılan ( hapın 21.günüнден itibaren 1 mg/gün cilt altı) çift baskılama bu kadınlarda bir sonraki siklusta düşük doz gonadotropin uyarımına (150 IU/gün) iyi yanıt verilmesini sağlamaktadır (75).

### Kötü Cevaplı Olgularda ( Poor Responders) KOH Uygulaması:

Bir önceki IVF siklusunda üç veya daha az sayıda oosit elde edilen, 16 mm' den büyük 3 veya daha az follikülü olduğu için siklusu iptal edilen, pik estradiol seviyesi en fazla 500 pg/ml ve bazal FSH düzeyleri yüksek olan hastalar kötü cevaplı olarak kabul edilir. Bu hastalarda daha şiddetli ve alternatif KOH rejimleri kullanılır (76):

- Yüksek gonadotropin dozları ile uzun agonist protokol uygulanması
- GnRH agonist dozunun düşürülmesi veya gonadotropin başladıktan hemen sonra agonist tedavisinin kesilmesi
- Short veya mikrod doz “flare” protokol kısa dönem veya azaltılmış dozlarda GnRH agonist tedavisi uygulanması

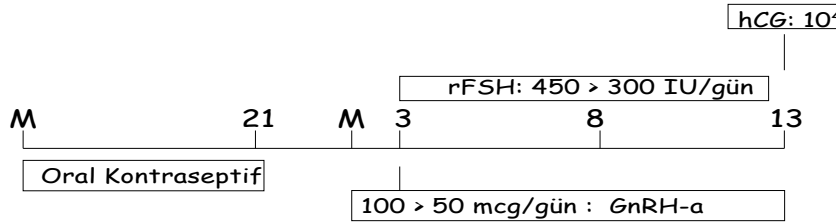
- Agonist yerine GnRH antagonistlerinin kullanılması
- Klomifen sitrat ve gonadotropinlerle beraber ardışık uyarım yapılması
- Growth hormon kullanılması
- Doğal siklus ya da minimal stimulasyon programlarının uygulanması

#### 4. Bir GnRH Agonisti ve Ekzojen Gonadotropinler ile Ardışık Olarak Yapılan Kısa veya Flare Protokoller:

##### Short Protokol:

Leuprolide asetat 1mg/gün dozunda adet 2-4. günlerinde verilir, takiben dozu 0,5mg/gün'e düşürülür. Gonadotropin enjeksiyonu adet 3. gününde başlar (150-450 IU). Gerek olursa gonadotropin dozunda ayarlamalar ve HCG zamanlaması diğer protokollerdeki gibidir. Oral kontraseptif (OK) kullanımı ile adetler kontrol edilmediği için siklus zamanlaması zor olmaktadır. Senkronize olmayan folliküler gelişim, prematur luteinizasyon sık görülür.

##### Zayıf Yanıtlı Hastada Kısa Protokol Minidoz GnRH-a IVF Siklusu



Şekil2. 4. Short Protokol uygulamasının şematik sunumu (133)

##### Ultrashort GnRH Agonist Protokolü:

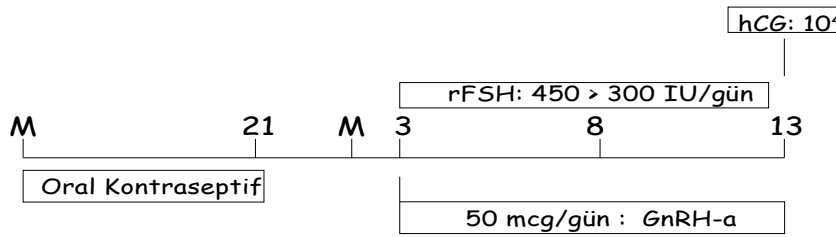
Bu protokolde flare etkiyi stimüle etmek için agonist tedavisi adet 2,3 ve 4. günü verildikten sonra kesilir, tedavi sadece adet 3. günü başlanan gonadotropin ile devam eder. Erken LH artışları standart kısa veya uzun protokole göre daha siktir ve daha düşük başarı oranına sahiptir (77).

### Mikrodoz Agonist Flare Protokolü:

21 günlük oral kontraseptif kullanımı ile ovarian baskılanmayı takiben üç gün aradan sonra mikrodoz leuprolide tedavisi başlanır (günde 2 kez 20-40 mcg). HCG gününe kadar devam edilir. Leuprolide tedavisinin 3. gününden itibaren yüksek doz gonadotropin stimülasyonuna (>300 IU/gün) başlanır. Amaç hipotalamo-hipofizer-ovarian aksın daha hafif baskılanması, analog kullanımına bağlı flare etki ile ekzojen gonadotropinlere cevap artışı sağlanmasıdır.

Bu protokolün poor responder olgularda siklus iptal oranını azalttığını, implantasyon ve devam eden gebelik oranını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (69). Dezavantajları ise asenkron follikül gelişimi, daha uzun siklus süresi, daha fazla gonadotropin kullanımı, prematur luteinizasyon riski ve yüksek E2 düzeyine kıyasla daha az matur oosit elde edilmesidir.

### Zayıf Yanıtlı Hastada Mikrodoz-flare GnRH-a IVF Siklusu



Şekil2.5. Mikrodoz Agonist Flare Protokolünün şematik sunumu(133)

### 5. GnRH Antagonist Eklenererek Yapılan Ekzojen Gonadotropin Uyarısı:

GnRH antagonistlerinin agonistlere göre bazı avantajları (79, 80,81) ve dezavantajları (82,83,84) mevcuttur.

- **Avantajları;**
- Kontrollü ovarian hiperstimulasyon süresinin daha kısa olması
- Hipofizer baskılanmanın daha çabuk ortaya çıkması
- Folliküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir olması (5–8 güne kadar)
- Ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği belirtilerinin daha hafif ve az olması
- Toplam kullanılan gonadotropin dozunun daha az olması

- Flare up etkisinin olmaması nedeni ile follikül kisti oluşma riskinin az olması
- OHSS gelişme riskinin daha az olması agonist uygulamasına göre avantajlarıdır.

#### **Dezavantajları ise;**

- Agonistlere göre endojen gonadotropin salgısını daha kesin durdururlar. Agonist kullanımı sırasında endojen LH seviyesi follikül gelişimi için yeterli seviyede kalırken antagonist tedavi sırasında LH seviyeleri yetersiz olabilir. Antagonist tedavi başladığında estradiol seviyeleri plato yapabilir veya düşebilir (82).
- Uzun agonist protokol uygulananlara göre antagonist tedavisi alanlarda gebelik oranları hafif düşüklük gösterebilir (75). Bunun nedeni GnRH antagonistlerinin follikülogenez, blastomer oluşumu ve endometrial gelişmede de önemli bir yere sahip mitotik programlamayı etkilemesi olabilir (84).
- Klinik kullanımdaki GnRH antagonistleri cetrorelix ve ganirelixdir. Her ikisi de erken LH artışını engellemek için günlük cilt altına 0,25 mg uygulanır. İki çeşit antagonist protokolu vardır:

#### **Tek Doz Protokol:**

3 mg cetrorelix tek doz yapılır. Erken LH artışını 96 saat kadar geciktirir. Eğer uyarının 6–7. gününde verilirse HCG gününe kadarki sürede olması gereken etkin supresyon aralığı çoğu kadında (%75–90) yeterince kuşatılmış olur, geri kalanında ise HCG gününe kadar ek olarak günlük doz ihtiyacı (0,25 mg) ortaya çıkabilir. Tek doz antagonist uygulaması en büyük follikül 13–14 mm'ye ulaşıncaya kadar geciktirilebilir (76).

#### **Multipl Doz Protokol:**

**Sabit protokol:** Gonadotropin tedavisi başladıktan 5-6 gün sonra GnRH antagonisti günlük 0,25 mg cilt altına uygulanır. HCG uygulama gününe kadar devam edilir (85).

**Esnek protokol:** Verilen KOH cevabına göre serum E2 seviyesi 400pg/ml'yi geçtiğinde veya en büyük follikül çapı 13–14 mm'ye ulaştığında günlük antagonist enjeksiyonlarına başlanır, HCG gününe kadar devam edilir (86).

Daha sonraki KOH aşamaları benzerdir. 17 mm çapında en az 2 adet follikül varlığında HCG enjeksiyonu uygulanır. OK veya estradiol siklusun hazırlanması follikül kohort senkronizasyonunu artırır. Bu protokolde luteal faz desteği de önemlidir.

## 6.Mild Ovaryan Stimulasyon :

Rutin klinik pratiğinde daha düşük stimölasyon uygulanması ile ilgili potansiyel endişe düşük stimölasyona yanıt olarak düşük ovaryan cevap gelişmesinin gebe kalma oranlarını düşüreceğidir. Bununla birlikte, IVF prosedürlerindeki ilerlemeler ve son zamanlarda dünyanın bazı yerlerinde transfer edilecek embriyoların sınırlandırılması sayesinde çok sayıda oosit transferine olan ihtiyaç azalmıştır. Dahası, suprafizyolojik steroid seviyelerinin ednometrium, corpus luteum fonksiyonları, oosit ve embriyo kalitesi üzerine olan olumsuz etkisi ile ilgili destekleyici kanıt sınırlı ovaryan stimölasyonunun ve cevabının implantasyon potansiyeli üzerine faydalı etkisi olduğunu gösteriyor. (87)

### Avantajları;

- Kontrollü ovarian hiperstimölasyon süresinin daha kısa olması
- Hipofizer baskılanmanın daha çabuk ortaya çıkması
- Folliküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir olması (5–8 güne kadar)
- Ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği belirtilerinin daha hafif ve az olması
- Toplam kullanılan gonadotropin dozunun daha az olması
- Flare up etkisinin olmaması nedeni ile follikül kisti oluşma riskinin az olması
- OHSS gelişme riskinin daha az olması
- Stimölasyon süresinde azalma ve eksojen FSH ihtiyacında önemli derecede azalma sağlanması
- Çoğul gebelikleri azaltması
- Elde edilen oositlerin iyi kalitede olması
- Daha fazla fizyolojik cevabı hedefleyen hafif ovaryan stimölasyon bu yüzden embriyo implantasyon oranlarını arttırması

Ovaryan stimölasyonun kısıtlı kullanımından ve komplikasyon gelişme ihtimalinin az olmasından (örn. OHSS) dolayı hafif ovaryan stimölasyonu konvansiyonel stimölasyon yöntemlerine göre daha düşük maliyetli olması avantajlarıdır. Düşük doz gonadotropin (FSH/HMG) uygulanmasının orta folliküler faza kadar ertelendiği hafif ovaryan stimölasyon FSH pencere kavramına bağlıdır.(88,89,90,91,92 ) Eksojen FSH uygulaması, FSH seviyelerindeki düşüşün önlenilebildiği ve böylece çok follikül gelişmesini indüklenebildiği orta ve ya geç folliküler fazla sınırlıdır. (93)Prematür LH artışının akut supresyonu için GnRH antagonsitlerinin kullanılabilmesi bu kavramın IVF ile tanışmasını

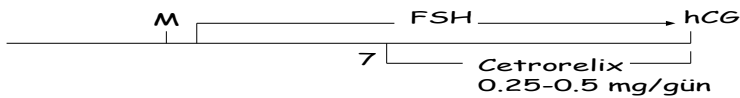
sağladı. Pilot bir çalışma çoklu dominant folliküllerin FSH uygulaması siklusun 7. gününe kadar ertelendiğinde bile indüklenebildiğini gösterdi.(94) Bununla birlikte siklusun 3. ve ya 5. gününde indüklendiği hastalara göre daha az çoklu follikül gelişimine eğilim vardı. Ovaryan stimülasyon 5. siklus gününde başlatıldığında, çoklu follikül gelişimini devamlı uyarmak için günlük sabit 150 IU rFSH kullanmak, 100 IU/gün kullanmaya göre daha etkili bulundu. (95)

Ovaryan stimülasyonun siklusun 5. gününde başlatıldığı stimülasyon protokolünün efikasitesi konvansiyonel uzun GnRH agonist protokolü ile ve FSH'nın erken folliküler fazda başlatıldığı standart GnRH antagonisit protokolü ile karşılaştırıldı. Bu çalışmanın sonucuna göre test edilen hafif protokolün başlatılan her siklusun gebelikle sonuçlanma oranının; GnRH agonsiti ile kombine konvansiyonel ovaryan stimülasyonunu takiben ortaya çıkan orana benzer olduğu, fakat stimülasyon süresinde azalma ve eksojen FSH ihtiyacında önemli derecede azalma olduğu bulundu.(87)

Klinik pratikte bu hafif stimülasyon protokolünün kullanımını araştırmak için IVF'de düşük stratejinin; konvansiyonel stimülasyon ve embriyoların transferini içeren standart bir tedaviye göre hastanın konforunu arttıran , çoğul gebelikleri ve maliyeti azaltan siklus başına daha kısa tedavi süresi olduğundan dolayı daha az ilaç gereksinimi duyulan bir yöntem olduğu gözlemlendi.(96)

Çiftlerin tedaviye devam etmeme kararını etkileyen faktörlerin analizi düşük tedavi stratejisinin tedaviyi terk etme oranlarında anlamlı bir azalmaya yol açtığını gösterdi. Bu bulgu düşük tedavi stratejisi uygulandığı müddetçe hastaların daha fazla düşük IVF tedavi siklusuna katıldıklarını gösteriyor. (97,98)

#### **GnRH-ant (Cetrorelix) Lübeck (Multiple doz) protokolü**



Diedrich et al, Hum Reprod, 1994; 9:788-91

Şekil 2.7. Mild uygulamasının şematik sunumu (133)

## Mild Ovaryan Stimülasyonun Avantajları

### Embrio Kalitesi

Hafif stimülasyon sonrası orta sayıda oositin alınmasının aynı sayıda oositin alındığı konvansiyonel stimülasyona göre belirgin biçimde daha yüksek implantasyon oranına sahip olduğunu gösterdi. Bu gözlemler düşük over stimülasyonunu takiben elde edilen oositlerin iyi kalitede daha homojen bir grup oluşturduğunu, ovaryan yanıtı göre patolojik redüksiyon yapmadığı kanısına varır.(100)

Bu bulgular çok sayıda oosit elde edilerek daha kaliteli sonuçlar elde edileceği düşüncesine karşı çıkararak; ovaryan stimülasyon sonrası az sayıda oosit elde etme korkusunun yersiz olduğunu gösteriyor. Gerçekte, oosit sayısı ile gebelik oranlarını araştıran çalışmaların çoğu, oosit sayısının artmasının bir noktadan sonra gebelik oranı üzerine daha fazla etki etmeyip eğrinin sabitlendiğini gösteriyor. (101,102)

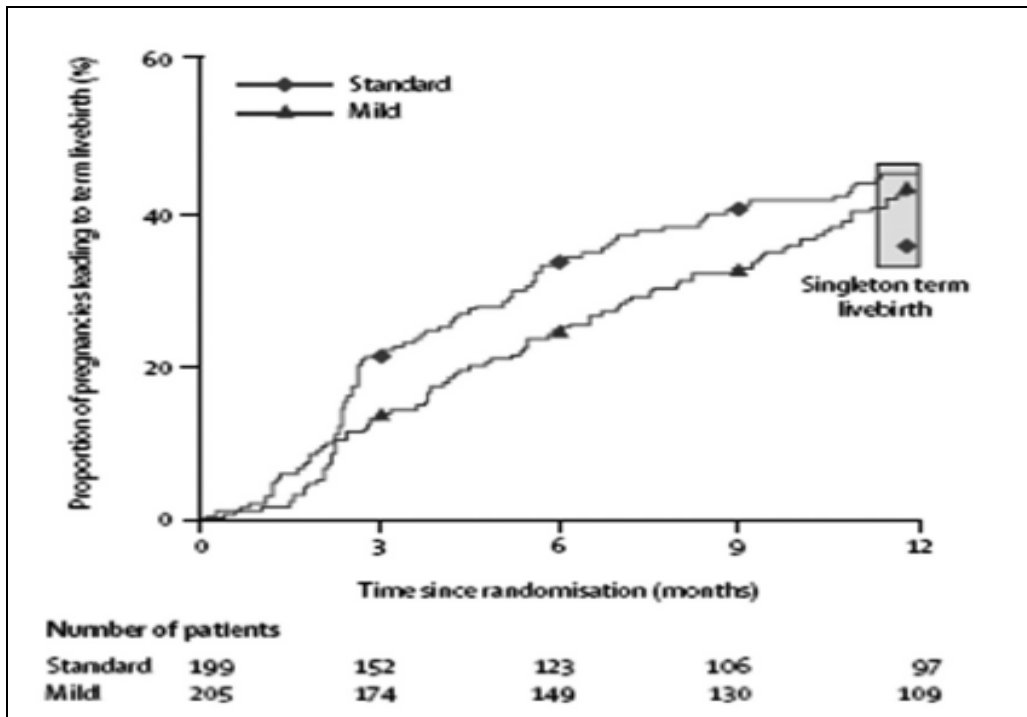
|                                  | Konvansiyonel Stimulasyon | Mild stimulasyon | p    |
|----------------------------------|---------------------------|------------------|------|
| Oosit                            | 12.1±5.7                  | 8.3±4.7          | 0.01 |
| Fert (%)                         | 57±28                     | 55±30            | 0.81 |
| İyi kalite emb (%)               | 35±29                     | 51±40            | 0.04 |
| Anormal embrio /Embrio biopsi(%) |                           |                  |      |
| Tek Blastomer                    | 63±28                     | 45±35            | 0.01 |
| İki blastomer                    | 73±33                     | 55±42            | 0.04 |
| PR/başlanan siklus               | 7/41(17)                  | 12/63(19)        |      |
| PR/ET                            | 7/31(23)                  | 12/35(34)        |      |

Tablo 2 .2 Hafif ovaryan stimulasyon ile artan embrio kalitesi (103)

Az oosit almanın bir dezavantajı bir sonraki siklus (stimüle edilmemiş) için dondurulup saklamak için oosit sayısının az olma potansiyeli ihtiva etmesidir. Bununla birlikte, daha önce de tartışıldığı gibi düşük ovaryan stimülasyonla elde edilen iyi kalitedeki oosit sayısı konvansiyonel stimülasyon protokolü ile elde edilene benzer miktardadır ve bu yüzden benzer oranda gebelik oluşur. Dahası, dondurarak saklama ile ilgili birçok medikolegal yasa ve etik konu açısından, embriyo yerine oositlerin dondurularak saklanması önerilmektedir.

### Luteal Fonksiyon ve Endometrial alma yeteneği

Ovaryan stimülasyon luteal faz fonksiyonlarını etkiler ve endometrial alma yeteneğini değiştirir.(102,104) Ovaryan stimülasyonun bu negatif etkisi oosit bağışında kullanılan doğal siklusla karşılaştırıldığında, hasarlı oosit implantasyonu oluşumundan sorumlu tutulmuştur. (105)Daha fazla fiyolojik cevabı hedefleyen hafif ovaryan stimülasyon bu yüzden embriyo implantasyon oranlarını artırabilir. (107 )



Şekil 2.8: IVF tedavisi başlandıktan sonraki ilk 12. ay içindeki kümülatif canlı doğum oranı(96)

## **Sağlık Ekonomisi Görüşleri**

Ovaryan stimülasyonun kısıtlı kullanımından ve komplikasyon gelişme ihtimalinin az olmasından (örn. OHSS) dolayı hafif ovaryan stimülasyonu konvansiyonel stimülasyon yöntemlerine göre daha düşük maliyetli hale gelmektedir.(108)

## **Fizyolojik Yükler**

Sağlık risklerinden ayrı olarak, duygusal stres IVF tedavisinde önemli bir negatif yan etkidir. IVF tedavisi gören hastaların hissettikleri stres yakınına kaybeden kişinin ya da ayrılan eşlerin hissettikleri stresten sonra en önemli ikinci stres olarak değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar da IVF tedavisi gören eşler arasında evlilikle ilgili sorunlar hatta boşanma oranında artış olduğunu tanımlamışlardır.(108,109,110)

Daha kısa süre ve daha çok hasta yanlısı bir tedaviyi amaçlayan hafif ovaryan stimülasyon komplikasyonlarda azalma ile IVF tedavisine bağlı stresi azaltabilir. Hafif ovaryan stimülasyonu ile birlikte siklus başına daha az tedaviyi terk etme oranı bulundu.(111,112) Hafif stimülasyonlu IVF tedavisi standart IVF tedavisine göre genel tedavi başarısızlığı bağlamında daha az depresyon semptomlarına yol açmıştır.(113)

Sonuç olarak, hafif stimülasyon IVF tedavisinin sadece fizyolojik yükünü azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların başarısız bir siklus sonrasında tedaviye devam etme isteklerini artırarak kümülatif tedavi başarısına da pozitif katkı yapmıştır ve böylece oluşan düşük gebelik oranlarını telafi etmiştir. (114,115)

### **2.5.2. IVF Sikluslarının Monitorizasyonu:**

IVF sikluslarını monitörize etmenin beş sebebi vardır:

- Gonadotropinlere verilecek ovaryan cevabı tahmin etmek
- Hipofizer baskılanmayı monitörize etmek
- Stimulasyon sırasında, gonadotropin dozunun uygun olup olmadığını değerlendirmek
- Ovarian hiperstimulasyon sendromundan kaçınmak
- HCG enjeksiyonu için optimal zamanı belirlemek

FSH'ya ovarian cevabı tahmin etmek için 3. gün FSH düzeyi, CCCT, her iki overdeki bazal antral follikül sayısı ölçümü kullanılır. Total bazal antral follikül sayısı 6'dan az olan

hastalarda daha uzun stimulasyon süresi ve daha fazla gonadotropin dozuna rağmen daha az sayıda oosit toplandığı, başlangıçtaki antral follikül sayısı azsa siklus iptalinin arttığı, diğer yandan toplam dokuzdan fazla antral follikül sayısı varlığında OHSS riskinin arttığı gösterilmiştir (116). IVF siklusuna başlamadan erken folliküler fazda yapılan tarama FSH başlangıç dozunun belirlenmesinde ve uygun protokolün seçilmesinde yol gösterici olur.

Long GnRH agonist protokolü uygulanan hastalarda hipofizer baskılanmayı saptamak için E2 düzeyi, endometrial kalınlık ve antral follikül sayısına bakılır. E2 düzeyi 40 pg/ml'nin, endometrial kalınlık 4 mm'nin altındaysa, 10 mm'den küçük antral follikül sayısı 4'den azsa hipofizer baskılanma sağlanmıştır. Ayrıca menstruel kanamanın başlaması da düşük E2 ve FSH düzeylerini gösterir. Renkli akım doppler velosimetri ile ovarian arter rezistans indeksinin ölçümü de hipofizer baskılanma tanısı için kullanılabilir (117).

Folliküler maturasyonun monitörizasyonunda dört metod kullanılabilir:

- Serum E2 düzeyi
- Folliküler büyümenin ve endometrial kalınlığın ultrasonografi ile takibi
- Ultrason ve serum E2 ölçümünün kombine kullanımı
- Doppler görüntüleme ile perifolliküler kan akımının ölçümü

Ultrasonografi ile monitorizasyonda folliküllerin sayısı ve büyümesi takip edilir. 14 mm ve daha büyük bir follikül 24 saatte 2 mm büyür. En az 2 follikül 17–18 mm'ye ulaştığında ve endometrial kalınlık 7 mm veya daha fazla olduğunda HCG enjeksiyonu yapılır ve 36–38 saat sonra oosit toplanır. Endometrial kalınlık total folliküler östrojen üretiminin göstergesidir.

Multipl doz esnek GnRH antagonist protokolünde GnRH antagonist başlama zamanını belirlemek için ultrason ile follikül büyüklüğü takip edilir. En büyük follikül çapı 13–14 mm olduğunda antagonist verilmeye başlanır.

Ultrasonda uygun folliküler büyümeye rağmen uygun olmayan endometrial büyüme görülmesi düşük endojen LH seviyesine bağlı olarak düşük folliküler E2 üretimini gösterir. Bu durumda tedaviye rekombinant LH eklenmesi faydalı olabilir (116).

E2 düzeyi ile monitorizasyon için tedavinin beşinci günü serum E2 düzeyinin değerlendirilmesi verilen gonadotropin dozunun yeterli olup olmadığını göstermektedir.

Doppler ultrasonografi ile ovarian angiogenezisin göstergesi olan ovarian kan akımı ölçülebilir. Hayvan deneylerinde folliküler vaskularite ile oosit maturasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (116). Rutinde kullanılmamaktadır.

### 2.5.3. Oosit Toplanması:

Oosit toplanması HCG enjeksiyonundan 36 saat sonra sedasyon ile transvaginal sonografi eşliğinde yapılır. Derin anestezi uygulanabilirse de çoğu kadında kısa etkili narkotikler (fentanil) ve benzodiazepin (midazolam) ile ihtiyaç duyulduğunda küçük dozlarda verilerek yeterli sedasyon sağlanabilir. Profilaktik antibiyotik tedavisi (doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 gr) toplamadan 30-60 dk önce yapılabilir, ancak işlem sonrası pelvik enfeksiyon riski düşüktür. Antiseptikler (povidon iyodür) oositlere toksiktir, vagen steril salin ile yıkanarak hazırlanır. Mesane boş olmalıdır. Plastik steril bir kılıf içerisindeki transvaginal prob (5–7 MHz) ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi overleri görmek ve follikülleri en büyük çapından aspire etmek için kullanılır. 26-27 Gauge'lik iğneler her folliküle kesin olarak girer ve folliküler sıvıyı ve oositleri aspire eder Oosit toplanması sırasında gelişebilecek komplikasyonlar vaginal kanama, overden akut kanama, uterin, ovarian ve iliak damarlardan olan hematomlar, postoperatif pelvik enfeksiyon, dermoid kist rüptürü, sakral ven laserasyonu, lumbosakral osteomyelittir.

### 2.5.4. Fertilizasyon:

Konvansiyonel mikroiinseminasyon (IVF) veya ICSI ile fertilizasyon sağlanabilir. Spermeleri hazırlamak için swim up ve density gradient centrifugation yöntemleri kullanılır. Ayrılan spermier kapasitasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren mediumda 0,5-4 saat inkubasyona bırakılır. Klasik IVF'de her oosit 50000–100000 hareketli sperm ile beraber 37°C, %5'lik karbondioksitli ve %98'lik nemli ortamda 12-128 saat bekletilir. Konvansiyonel IVF tekniği %50–70 fertilizasyon oranına sahiptir. Oositler fertilizasyon varlığı açısından inseminasyondan yaklaşık 18 saat sonra gözlenir. Normalde fertilize olmuş oosit iki ayrı pronükleus gösterir, bir tanesi oositte bir tanesi spermden gelir ve perivitellin boşlukta iki tane polar cisimcik vardır. Fertilizasyon aşaması yaklaşık 24 saat gerektirir ve ilk mitotik bölünme ile birlikte sona erer.

Sperm Toplama Teknikleri:

- Masturbasyon
- Retrograd ejakulasyonu olan olgularda sperm temini için internal sfinkteri kontrol etmek amacıyla sempatomimetikler verilebilir (imipramin 2x25 mg veya yatmadan önce 1x50 mg, psödoefedrin 1x60 mg, efedrin 4x25-50 mg, fenilpropanolamin 2x50-75 mg). Bu tedaviler başarısız olursa sperm masturbasyon sonrası mesaneden elde edilir. En iyi sonuçlar idrar pH'ı

ve osmolaritesi (300–380 mOsm/L) uygun olması için idrar alkilleyici ajanlar verilerek ve sıvı alımı kontrol edildiğinde alınır (toplamadan 1–2 gün önce başlanarak sodyum bikarbonat günde 4 kez 650 mg).

- Vibratuar uyarı ve elektroejakulasyon: Psikojenik ejakulasyon sorunu, spinal kord hasarı, retroperitoneal cerrahi geçirenlerde sperm elde etmek için kullanılır.
- Mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu (MESA): Düzeltilemeyecek obstruksiyonu olan hastalarda sperm MESA ile elde edilebilir. İzole dilate tübüle insizyon yapılır ve sperm elde edilinceye kadar proksimale doğru ilerlenir. Spermiler testise ve epididime hafifçe basınç uygulanarak bir mikropipet aracılığıyla kapiller etkiyle toplanır ve az miktarda medyum içeren bir kaba boşaltılır.
- Testiküler sperm ekstraksiyonu ve aspirasyonu (TESE): Obstruktif olmayan azospermilerde ve epididimal sperm aspirasyon tekniğinin yetersiz kaldığı ve uygulanamadığı durumlarda kullanılır. Mikrodiseksiyon yöntemi ile testis dokusundan biyopsiler alınarak sperm aranır. Günümüzde konvansiyonel IVF'e kıyasla daha sık uygulanan ICSI yönteminde spermin zona pellusidayı geçme ihtiyacı ortadan kalkmıştır. Bir enjeksiyon pipeti ile seçilmiş tek bir spermin kuyruğuna basılarak hareket etmemesi sağlanır ve daha sonra pipet içine çekilir. Polar cisimcikleri saat 6 ve 12'ye gelecek şekilde sabitlenir ve saat 3 hizasından oosite girilir. Pipet zonayı ve oolemmayı geçerek spermi direk olarak ooplazmaya yerleştirir. ICSI'de akrozom reaksiyonu oluşmasına gerek yoktur. Çoğu vakada erkek faktörü yokluğunda ICSI ve IVF'in fertilizasyon oranı benzerdir.

#### **ICSI endikasyonları (75):**

- Erkek faktörü: şiddetli oligospermi (5milyon/ml' den az), astenospermi (%5' den az ileri hareketlilik), teratospermi (Kruger kriterlerine göre %4' den az)
- Cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi halinde
- Preimplantasyon genetik tanı planlanması ( konvansiyonel inseminasyonda polimeraz zincir reaksiyonu sonucunu etkileyebilecek şekilde zonaya fazladan sperm tutunmuş olabilir)
- Daha önce IVF başarısızlığı veya fertilizasyon sağlanmayan durumlar

#### **2.5.5. Embriyo Kültürü:**

Sıradan kültür medyaları insan tubal sıvısının taklididir, maternal serum veya protein ekleri bu karışımda bulunur. Embriyolar morula öncesi ve sonrası dönemde farklı medyumlara ihtiyaç duyar. Morula öncesi embriyolar pirüvatı ve esansiyel olmayan aminoasitleri (fallop tüpünde

yüksek oranda bulunur) besin olarak kabul ederken morula sonrası embriyolar daha çok glukoz ve esansiyel aminoasitlere (uterusta daha çok bulunur) ihtiyaç duyarlar (117). Son yıllarda embriyo gelişiminin aşamalarına göre farklı içerikler ihtiva eden mediyalar ortaya çıkmıştır.

Ayrıca kültür sistemlerindeki karbondioksit konsantrasyonu (%4–7), inkubasyon hacmi (10–50 mcl), embriyo grup büyüklüğü (1–4) ve protein desteğinin tipi (insan serum albumini, rekombinant albumin, sentetik serum eklenmesi) de önemlidir.

#### **2.5.6. Embriyo Transferi:**

Embriyolar zigottan blastokiste kadar herhangi bir aşamada transfer edilebilirse de en çok OPU ve fertilizasyondan sonraki üçüncü gün tercih edilmektedir. Hücre sayısı, simetri, blastomerlerin şekli, perivitellin aralığındaki sitoplazmik fragmentasyonun büyüklüğü ve klivaj varlığı embriyo kalitesini belirlemede kullanılır. İdeal üçüncü gün (D3) klivaj embriyosu eşit boyutlarda, 6–8 hücreye sahiptir ve hiç sitoplazmik fragmentasyonu yoktur. Daha az kalitedeki embriyolar daha az hücre içerirler ve blastomerleri eşit çapta olmayıp değişik derecelerde fragmentasyon içerebilirler.

Embriyo transferinde amaç olabildiğince atravmatik ve çabuk olarak embriyoları uterusu yerleştirmektir. Mümkün ise mukus, kan ve uterin kontraksiyonlardan kaçınılmalıdır. Servikal kanaldaki mukus katater ucunu tıkayabilir ve uygunsuz yerleşime, embriyo retansiyonuna yol açabilir. Transfer sonrası kateter ucunda kan görülmesi endoservikal veya endometrial travmayı düşündürür. Teknik olarak zor transferin getirdiği manipulasyonlar veya servikal tenakulumun kullanılması uterin kontraksiyonları uyarır. Daha önceden bir deneme transferi yapılması tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınlar seçilmesi için faydalı olabilir. Ultrasonografi eşliğinde düşük hacimlerde transfer mediyumu ve yumuşak kateter ile yapılan transferler en iyi sonuçları da beraberinde getirmektedir (118).

#### **2.5.7. Luteal Faz Desteği:**

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon genellikle çok sayıda korpus luteum gelişmesini sağlar ve IVF sikluslarının luteal fazlarında normalden çok daha fazla estradiol ve progesteron salgılanması beklenebilir. Ancak erken LH artışı engellemek için verilen GnRH agonist tedavisi, kesildikten sonra 10 güne kadar endojen LH salınımını baskılar (119). GnRH antagonistlerinin etki süresi daha kısa olsa da sonuç benzerdir. Luteal faz sırasındaki anormal

düşük LH seviyeleri luteal fonksiyonu devam ettirmek ve uyarmak için yeterli olmayabilir. Endometriumu implantasyona hazırlamak veya oluşursa erken dönemdeki bir gebeliği desteklemek için ek önlemler gerekir.

Progesteron oral (300–800 mg), %8’lik vaginal jel (günlük 90 mg), krem veya tablet (günlük 100–600 mg), intramuskuler enjeksiyon (günlük 25–50 mg), 17 $\alpha$ hidroksiprogesteron (her 3 günde bir 341mg), HCG (3 günde bir 1500–2500 IU) luteal faz desteğinde kullanılabilir. HCG uygulaması korpus luteumu indükleyerek hem E2 hem de progesteron konsantrasyonunu artırır. Ancak etkinliği intramuskuler veya vaginal progesterondan farklı değildir, ayrıca OHSS riskini artırmaktadır (120,121). Kas içi yapılan enjeksiyonlar ağrılıdır ve lokal reaksiyonlara, steril abselere yol açabilir, ancak en yüksek kan progesteron seviyelerini sağlar (122,123). Progesteronun kas içi ve vaginal uygulanması arasında fark olmadığı belirtilmektedir (119). Oral uygulama karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeni ile efektif değildir, ayrıca sedatif yan etkileri de fazladır (119). Progesteron ve HCG rejimine estradiol eklenmesinde amaç östrojenlerin progesteron reseptör sayısını artırıcı etkisinden faydalanmak olabilir, kullanımının yararlı olduğu gösterilememiştir.

Luteal faz desteğinin ne zaman başlaması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. HCG günü, oosit toplama (OPU) günü ve embriyo transferi (ET) günü luteal desteğe başlanmış olmasının kimyasal, klinik, devam eden gebelik oranlarını değiştirmedeğini gösteren çalışmalar vardır (123).

Luteal desteğin ne zaman kesilmesi gerektiği konusu da karmaşıktır. Normal sikluslarda elde edilen gebeliklerde korpus luteumun fonksiyonunu 10. haftaya kadar devam ettirdiği, 7. haftadan itibaren progesteronun plasentadan da yapıldığı şeklindeki klasik bilgiler ışığında luteal desteğin 8–12. gebelik haftasına kadar devam etmesi gerektiğini savunanlar çoğunluktadır. Gebelik testinin pozitifleşmesinden sonra luteal faz desteğinin kesilmesinin abortus ve canlı doğum oranlarını değiştirmedeğini gösteren çalışmalar da vardır (124, 125).

## **2.6. YARDIMCI ÜREME TEKNİĞİNDE ULTRASONOGRAFİ**

Son 20 yıldır ultrasonografi pelvik yapının değerlendirilmesinde, folliküler büyümenin ve endometrial gelişimin monitörizasyonunda kullanılan ucuz bir yöntemdir. Ek olarak IVF sikluslarında oosit toplanması ve embriyo transferi ultrason rehberliğinde yapılmaktadır.

Pelvik yapılar transabdominal veya transvaginal prob ile görüntülenebilir. Transvaginal prob transabdominal görüntülemeye göre birkaç yönden uterus ve overlerin daha ayrıntılı olarak incelenmesine izin verir. İlk olarak uterus ve adnekslerin proba daha yakın olması daha yüksek frekanslı transduserların kullanılmasına izin verir (6–10 MHz). İkincisi dalgalar abdominal duvarı geçmediği için daha az dağılma olur. İlgi alanı yaklaşık 6–10 cm ile sınırlıdır ve transabdominal taramada olduğu gibi pelvik yapıların global görüntüsünü vermez. Transvaginal sonografide çevredeki barsak ansları genellikle adneks ve prob arasına girmez. Tedaviye başlamadan önce pelvik yapıların ultrasonografi ile değerlendirilmesi önemlidir. Ovaryan volumun ve vaskülarizasyonun değerlendirilmesi hastanın ovulasyon indüksiyonuna vereceği yanıtı tahmin edebilmeyi sağlar. Transvaginal sonografi ile uterus ve tubalar içine enjekte edilen salin veya kontrast maddenin intraperitoneal yayılımı izlenerek tubal açıklık değerlendirilebilir. Kul-de-sac’ ta sıvı birikiminin olması tubaların bir veya ikisinin açık olduğunu düşündürür. Hidrosalpinx varlığı ultrasonografi ile kolaylıkla tespit edilebilir.

Ultrasonografi ile uterusun boyutları, uterin kavitenin uzunluğu, uterin korpus ile serviks arasındaki açı değerlendirilebilir. Bu, embriyo transferi ve intrauterin inseminasyon için yararlı bilgiler sağlar. Sonohisterografi ile endometrial polip, submüköz myom, intrauterin sineşi ve uterus anomalileri gibi lümen içi bozukluklar değerlendirilebilir. Overin boyutu, yapısı, uterusla ilişkisi değerlendirilebilir. Overlerdeki fonksiyonel kistler, endometriotik kistler, polikistik overler saptanabilir.

Ultrasonografi ovulasyon indüksiyonu sırasında folliküler gelişmeyi tanımlamada önemli bir yere sahiptir. Oositin maturitesi follikül büyüklüğü ile sadece indirekt olarak ilişkili olmasına rağmen sonografik monitorizasyona estradiol değerlerinin eklenmesi, matur folliküllerin varlığının veya yokluğunun, sayısının doğru bir şekilde belirlenmesini sağlar (126).

Transvaginal sonografi rehberliğinde follikül aspirasyonu daha önce kullanılan laparoskopik teknik yerine tercih edilen bir işlem haline gelmiştir. Bu tekniğin en büyük avantajları genel anesteziye daha az maruz kalma, operatif komplikasyon riskinin daha az olması, ayaktan uygulanabilir olması ve hasta tarafından kabul edilebilir bir işlem olmasıdır. İşlem overlere laparoskopik ulaşım engellenebildiği için pelvik adezyonlu hastalarda da avantajlıdır.

Folikül aspirasyonu transvaginal yol dışında transabdominal ve transüretal de yapılabilir. Transabdominal aspirasyon iki operatörü meşgul eder ve ultrason dalgaları ile iğne aynı düzlemde olmayabilir, iğnenin peritondan geçişi sırasında daha fazla ağrı hissedilir. Transüretal yaklaşım da mesaneden geçişi gerektirir ve daha ağrılıdır (126).

Ultrasonografi uterus lümeninin transservikal kanülasyonu için de kullanılmaktadır. Embriyo transferi sırasında transabdominal veya transvaginal yolla endometrial kavite görüntülenebilir. Transabdominal yaklaşımda 3–5 MHz prob rehberliğinde sagittal planda endometrial kavite izlenirken embriyo kateteri endometrial kavitede ilerletilir ve fundusa 1–2 cm mesafede embriyolar bırakılır.

Yapılan bir çalışmada transabdominal ultrasonografi rehberliğinde yapılan embriyo transferinde gebelik oranı klinik dokunma metoduna göre daha yüksek bulunmuştur (127).

GIFT işlemi için fallop tüpleri içine kateter yerleştirilmesi sonografi rehberliğinde yapılabilir. Bu işlem için kateter transservikal olarak yerleştirilir ve kornual alana doğru manipule edilir. Kateter, sonografi rehberliğinde tubal ostium içine yavaşça sokulur. Kateter tubanın distal istmik bölümü içine ulaştığında, sperm ve ovum kanül vasıtasıyla doğrudan tuba içine gönderilebilir.

Spontan ve indüklenmiş siklularda endometriumun sonografik görünümü gelişiminin spesifik fazına göre değişir. Menstrel fazda endometrium ince, kırılmış bir yüzey görünümündedir. Proliferatif fazda kalınlaşır ve hipoekojen hale gelir ve ön arka kalınlığı 3–5 mm arasında ölçülür. Nispeten hipoekojen olması endometrium içindeki glandüler elementlerin düzenli organizasyonu ile ilişkilidir. Ovulasyon oluştuğunda, muhtemelen endometrial glandlar içinde sekresyon gelişmesi ve gerilmiş kıvrımlı hale gelmiş glandlardan çıkan çok sayıda yüzey ile ilişkili olarak endometrium daha ekojen hale gelir. Periovulatuvar dönemde endometriumun en merkezi kısmında, muhtemelen kompakt tabaka içinde hipoekoik bir alan olabilir. Sekresyon fazında endometrium en büyük kalınlığa ulaşır (6–12 mm). Stromal ödem, luteal faz esnasında endometriumun daha ekojen hale gelmesinin nedenidir. Ekojen endometriuma ek olarak, muhtemelen endometriumun iç tabakasının kabarmasına bağlı olarak endometriumun altında hipoekoik bir bant belirebilir.

### **3. MATERYAL METOD**

Çalışmamıza 01.01.2008-01.01.2010 tarihleri arasında GATA IVF Ünitesine başvuran infertilite endikasyonu ile KOH programına alınan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 97 hastanın verileri kullanılmıştır. Çalışma için GATA Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Belirlenen kriterlere göre seçilen, KOH için uzun agonist protokol, antagonist protokol ve mild stimülasyon uygulanmış ; ICSI yöntemi ile ovum fertilizasyonu sağlanmış ve elde edilen embriolarla transfer uygulanmış hastalarda uygulanmış protokollerin retrospektif olarak etkinlik ve komplikasyonlarının karşılaştırmasının yapılması amaçlanmıştır.

#### **Çalışmaya alınma kriterleri ;**

- İlk IVF ya da ICSI siklusu ,
- Yaş  $\geq 20$ ,  $\leq 35$
- VKİ  $\geq 18$ ,  $\leq 29$
- Primer ya da sekonder infertilite
- Düzenli menstruel siklusa sahip hastalar (25-32 gün)
- Basal FSH <10
- TSH ve prolaktin değerleri normal sınırlarda

#### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri**

- Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması
- Daha önceden başarısız KOH+YÜT uygulaması

#### **Siklus iptali için kriterler**

- Prematür luteinizasyon: KOH sırasında progesteron düzeyi  $\geq 1,7$  ng/ml
- Prematür LH piki: KOH sırasında LH  $\geq 12,1$  mIU/ml
- Östrojen seviyesinde düşüş: iki kontrol günü arasında %50 den fazla düşüş

#### **Hastaların değerlendirilmesi**

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde kimlik ve yaş tespiti yapıldı, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve VKİ ( ağırlık / boy<sup>2</sup> ) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesinde aşağıdaki laboratuvar değerlerine bakıldı.

Açlık kan şekeri, üre, SGOT, SGPT (12 saatlik açlık süresini takiben, 10 ml venöz kan örnekleme yapılarak, Spinreact, Santa Coloma, Espana kitleriyle Roche Cobas Mira-S otoanalizatöründe) Tiroid fonksiyon testleri (Roche diagnostic, Achen, Almanya kitleri ile

Roche Elecsys 1010 cihazı ile ) Erken foliküler fazda (2-3. gün) ise; bazal USG yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için ACUSON 280 XP marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz' lik vajinal prob kullanıldı. Bazal (3. gün) FSH, LH, E2, Prolaktin (Elecsys, Meinheim, Almanya kitleriyle Roche Elecsys 1010 cihazı ile ) değerleri ölçüldü.

### **Tedavi protokolleri**

Çalışmamıza alınan hastaların 37 'una agonist uzun protokol ve 30' una antagonist protokol ve 30 'una mild protokol uygulandı.

**Antagonist protokolü :** Over stimülasyonu menstrual siklusun 3. gününde başladı. Stimülasyonda r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda ya da Gonal-F; Serono, italya)] ve/veya u-FSH (Menogon, Er-Kim, Türkiye) kullanıldı. Başlangıç dozu belirlenirken her bir olgu için tahmini over cevabı göz önüne alındı. Buna göre ortalama 150-300 IU ile başlayan dozlarla akşam sc enjeksiyonlar karın bölgesine hastanın kendisi tarafından uygulandı. Stimülasyonun 6-7. gününden itibaren USG ile folikül sayı boyutu ve serum östradiol ölçümleri ile değerlendirilen over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimülasyon hCG gününe dek devam etti. Antagonist ( Cetrorelix veya Ganirelix fixed (6.gün ) yada flexible ( önde giden follikülün 14-15 mm olmasıyla ) başladı.Hcg gününe kadar devam etti.

**Agonist uzun protokolü:** Pituitary desensitizasyonu için önceki siklusun luteal fazında -21.gün- subkutan 0,1-0,25 mg/gün leuprolide asetat (Lucrin; Abbott, Fransa) veya Decapeptyl başladı. Over baskılanması için serum E2 konsantrasyonu <50 pg/ml ve overde >10 mm folikül olmaması kriterleri kullanıldı. Menstrual kanamanın 3. günü gonadotropin ile stimülasyon başladı ve aynı gün agonist dozu yarıya indirilerek hCG gününe dek devam edildi.Gonadotropinler 150-300 IU başladı. Hastanın cevabına göre step- down ile sürdürüldü.

**Mild (Hafif ) Stimülasyon :** Over stimülasyonu menstrual siklusun 5. gününde başladı. Stimülasyonda 150 IU r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serono, italya)] ve/veya u-FSH (Menogon, Er-Kim, Türkiye) Hcg gününe kadar

kullanıldı. Antagoniste önde giden follikül 14-15 mm olduğunda başlandı ve Hcg gününe kadar devam edildi.

Tüm olgulara kapalı zarf usulü prospektif randomizasyon yapıldı.

Her üç protokolda de oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Önde giden foliküllerden ikisi 17 mm olduğunda üriner hCG 10000 IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) veya r-hCG 250µgr (Ovitrelle, Serono, İtalya) ile ovulasyon tetiklemesi yapıldı. Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-36 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi. ICSI standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 3 -5 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen tip A iyi kalitede olanlarından 1-2 adet uterin kaviteye transfer edildi (47).

Tüm hastalara luteal destek oosit toplanmasından sonraki sabah intravajinal mikronize progesteron 2x200 mg ( Progestan yumuşak kapsül, Koçak ilaç, Türkiye ) ile sağlandı . Gebelik oluştuğu takdirde vajinal progesteron desteği gestasyonel kese yada fetal kalp atımı görülene kadar devam edildi.

Tedavi sonuçlarını değerlendirmek için serum βHCG ölçümü transferin 9-11. günü yapıldı. İlk sonucu pozitif olan olgular 2 gün sonra konfirmasyon için tekrar çağrıldı. βHCG'den 2-3 hafta sonra ultrasonografi ile görülebilen fetal kalp atımı varlığı klinik gebelik olarak tanımlandı.

**Sonucu etkileyebilecek faktörler:** İnfertilite nedeni, kadın yaşı, BMI, infertilite nedeni, infertilite süresi, transfer edilen embriyo sayısı,

**Gruplar arasında karşılaştırılacak etkinlik parametreleri:**

a) Birincil sonuçlar: gebelik oranı, devam eden gebelik oranı

b) İkincil sonuçlar: Hastanın yaşı , infertilite süresi , Uygulanan indüksiyon protokolü , İndüksiyon süresi, kullanılan gonadotropin dozu, günlük ortalama gonadotropin dozu, GnRH agonist/antagonist kullanım süresi, hCG günü folikülometri sonuçları(>10, >14 ve >16 mm folikül sayıları), hCG günü östradiol düzeyi, elde edilen oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilizasyon oranı (fertilize oosit sayısı/ICSI uygulanan oosit sayısı x100), toplanan oosit sayısı , metafaz 2 oosit sayısı , yapılan embrio transferi sayısı, oluşan OHSS sayısı , siklus iptali

### İstatistiksel analiz

Yaş, VKİ, infertilite süresi, FSH, LH, E2 düzeyleri, kullanılan toplam FSH dozu, FSH indüksiyon süresi, FSH günlük dozu, analog kullanma süresi, tedavi süresi, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, gelişen embriyo sayısı ve embriyo transfer sayısı gibi parametrelerin ortalamalarının üç tedavi grubu arasındaki fark değerlendirmesi için “ortalamlar için eşitlik testi , Ki Kare testi , tedavi grupları arasında gebelik ve devam eden gebelik varlığını değerlendirmek için “Pearson, Yates ya da Fischer X2 bağımsızlık testi”; MII/total oosit oranı, fertilizasyon oranının tedavi grupları arasında farklılığını araştırmak için “ANOVA “ testi” kullanılmıştır.

İstatistik inceleme Windows için SPSS istatistik programı 15,0 versiyonu ve biyoistatistik formülleri ile yapılmıştır (47, 48).

### 4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 97 hasta dahil edildi.Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Uzun agonist protokol uygulanan 37 hastanın yaş ortalaması 31,9 ; antagonist protokol uygulanan 30 hastanın yaş ortalaması 31, 7; mild protokol uygulanan 30 hastanın ise yaş ortalaması 30,9 olarak değerlendirilmiştir. Uzun agonist protokol uygulanan hastaların ortalama infertilite süresi 4,6 yıl; antagonist protokol uygulanan hastaların ortalama infertilite süresi 4;8 yıl ; mild protokol uygulanan hastaların ortalama infertilite süresi ise 4,2 yıl olarak hesaplanmıştır. ( p <0,05)

Tablo 4.1.Çalışmaya katılan hastaların yaş ve infertilite sürelerinin kıyaslaması

|                  | Long<br>(ort ±ss) | Antagonist<br>(ort ±ss) | Mild<br>(ort ±ss) | p     |
|------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------|
| YAŞ( YIL )       | 31,91±2,49        | 31,70±2,40              | 30,90±2,57        | 0,234 |
| İNF. SÜRESİ(YIL) | 4,62±1,18         | 4,86±1,16               | 4,23±1,63         | 0,185 |

Ki Kare testi \*p<0,05

Çalışmaya toplam 97 hasta dahil edildi. Agonist protokolü uygulanan gruptaki hastaların %25'i (n =12) açıklanamayan infertilite, %50'ı (n = 23) erkek faktörü, %15'i (n = 7) endometriozis ve ağır pelvik adezyon, gibi nedenlerle pelvik faktör ve %10 (n = 5 ) azalmış ovaryan rezerv endikasyonu ile tedaviye alındı. Antagonist protokolü uygulanan hastaların ise %27,5'ine (n = 11) açıklanamayan infertilite, %20'sine (n = 8) erkek faktörü, %45'ine (n = 18) azalmış ovarian rezerv, %10'ine (n = 4) endometriozis ve ağır pelvik

adezyon, %15'ine (n= 6) pelvik faktör endikasyonu ile IVF uygulandı. Mild protokolü uygulanan hastaların ise %35'ine (n = 14) açıklanamayan infertilite, %45'sine (n = 18) erkek faktörü, %45'ine (n = 18) azalmış ovarian rezerv, %7,5'ine (n = 3) endometriozis ve ağır pelvik adezyon, %12,5'ine (n = 5) pelvik faktör endikasyonu ile IVF uygulandı. Tüm gruplarda erkek faktöre bağlı infertilite en sık IVF uygulama endikasyonu olarak tespit edildi. Uygulanan tedavi protokollerine göre IVF endikasyon dağılımları Tablo 4.2' de görülmektedir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan hastaların infertilite nedenlerinin kıyaslaması

|                           | Long<br>(ort ±ss) |     | Antagonist<br>(ort ±ss) |       | Mild<br>(ort ±ss) |       |
|---------------------------|-------------------|-----|-------------------------|-------|-------------------|-------|
|                           | n                 | %   | n                       | %     | n                 | %     |
| İNFERTİLİTE NEDENLERİ     | 37                | 100 | 30                      | 100   | 30                | 100   |
| PELVİK FAKTÖR             | 7                 | %15 | 6                       | %15   | 5                 | %12.5 |
| AZALMIŞ OVARYAN REZERV    | 5                 | %10 | 4                       | %10   | 3                 | %7.5  |
| ERKEK FAKTÖR              | 23                | %50 | 18                      | %45   | 18                | %45   |
| AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE | 2                 | %25 | 11                      | %27,5 | 14                | %35   |

Ki Kare testi

\*p<0,05

Çalışmaya katılan hastaların uygulanan protokoller açısından kıyaslaması yapıldığında ortalama stimülasyon süresi; uzun agonist protokol uygulanan hastalara 9,08 ±1,70 gün , antagonist protokol uygulanan grupta 10, 47 ±6,21, mild protokol uygulanan grupta ise 8, 47±1,25 gün olarak tespit edilmiş olup mild protokol uygulanan grupta daha kısadır ve klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.(p <0,001) Kullanılan gonadotropin dozu kıyaslandığında uzun agonist protokol uygulanan grupta 1719±831 Ü,antagonist

uygulanan grupta  $1652 \pm 528$  Ü, mild protokol uygulanan grupta ise  $1360 \pm 285$ Ü olarak değerlendirilmiştir. Uygulanan gonadotropin dozu klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede mild protokol uygulanan grupta daha az olarak değerlendirilmiştir. (  $p < 0,001$ )

Stimülasyon süreleri kıyaslandığında uzun agonist protokol uygulanan grupta  $9,08 \pm 1,70$  gün ;antagonist uygulanan grupta  $10,47 \pm 6,21$  gün ;mild protokol uygulanan grupta ise  $8,47 \pm 1,25$  gün olarak değerlendirilmiş ve mild protokol uygulanan grupta anlamlı olarak daha kısa tespit edilmiştir. (  $p < 0,001$ )

HcG günü E2 düzeyleri ve  $> 15$  mm den daha büyük follikül boyutları kıyaslandığında uzun agonist protokol uygulanan grupta  $2570 \pm 1069$ ,  $16 \pm 8$  ; antagonist uygulanan grupta  $1566 \pm 681$ ,  $13 \pm 8$  ; mild protokol uygulanan grupta ise  $1392 \pm 302$ ,  $10 \pm 2$  olarak tespit edilmiş olup mild protokol uygulanan grupta anlamlı olarak E2 seviyesi daha düşük,  $>15$  den daha büyük oosit miktarı mild protokol uygulanan grupta anlamlı olarak daha azdır. (  $p < 0,001$ )

Toplanan oosit ve M2 oosit sayısı her üç grupta kıyaslandığında ; uzun agonist grupta  $14 \pm 5, 11 \pm 4$  antagonist grupta  $12 \pm 5$ ,  $9 \pm 3$  ,mild uygulanan grupta ise  $8 \pm 3$ ,  $7 \pm 2$  olarak tespit edilmiştir. Toplanan oosit ve M2 oosit sayısı uzun agonist uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazla; mild protokol uygulanan grupta ise anlamlı olarak daha azdır.(  $p < 0,001^*$ )

Fertilizasyon oranları antagonist uygulanan grupta  $0,75 \pm 0,24$  olarak tespit edilmiş; uzun agonist protokol uygulanan grupta  $0,76 \pm 0,15$  , ve benzer olarak mild protokol uygulanan grupta  $0,73 \pm 0,16$  olarak tespit edilmiştir. Ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. (  $p < 0,001$ ) Stimulasyon protokollerine ait veriler tablo 4.3 de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Tüm gruplarda IVF stimulasyon parametreleri

|                                              | Long (ort<br>±ss) | Ant<br>(ort ±ss) | Mild<br>(ort ±ss) | p       |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|---------|
| STİMULASYON<br>SÜRESİ ( gün )                | 9,08±1,70         | 10,47±6,2        | 8,47±1,25         | 0,001*  |
| GnRH<br>TOPLAM<br>DOZU ( IU )                | 1719±831          | 1652±528         | 1360±285          | <0,001* |
| HcG GÜNÜ<br>E2 (IU/ml )                      | 2570±1069         | 1566±681         | 1392±302          | <0,001* |
| HCG GÜNÜ<br>>15 mm<br>FOLLİKÜL<br>SAYISI (n) | 16±8              | 13±8             | 10±2              | <0,001* |
| TOPLANAN<br>OOSİT<br>SAYISI(n)               | 14±5              | 12±5             | 8±3,              | <0,001* |
| TOPLANAN<br>M2 OOSİT<br>SAYISI               | 11±4              | 9±3              | 7±2               | <0,001* |
| FERTİLİZASYON<br>ORANI                       | 0,76±0,15         | 0,75±0,2<br>4    | 0,73±0,16         | 0,005*  |
| GnRH<br>TOPLAM<br>MALİYETİ<br>(TL)           | 1806±628          | 1905±399         | 1319±215          | 0,001   |

Ki Kare testi \*p<0,05

Uzun agonist protokol uygulanan grupta ortalama 10,08±4,78 grade 1 embrio elde edilmiş 2,00±0,40 embrio transferi yapılmıştır. Antagonist protokol uygulanan grupta grade1 embrio oranı 5,50±3,73, transfer edilen embrio sayısı 1,80±0,84 dır. Mild stimulasyon uygulanan

grupta ise  $6,43 \pm 2,73$  ve transfer edilen embrio oranı  $2,06 \pm 0,36$  olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p < 0,001^*$ )

Tablo 4.4. Tüm gruplarda embrio oranları

|                                     | Long<br>(ort $\pm$ ss) | Ant<br>(ort $\pm$ ss) | Mild<br>(ort $\pm$ ss) | p     |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| GRADE 1<br>EMBRİO SAYISI            | 5 $\pm$ 3              | 4 $\pm$ 2             | 4 $\pm$ 2              | <0,01 |
| TRANSFER<br>EDİLEN<br>EMBRİO SAYISI | 2,00 $\pm$ 0,40        | 1,90 $\pm$ 0,84       | 2,00 $\pm$ 0,36        | 0,172 |

Tüm gruplarda gebelik sonuçları değerlendirildiğinde ; mild stimülasyon uygulanan grupta klinik gebelik oranları uzun agonist protokol uygulanan gruba eşdeğerdir. ( sırasıyla % 40 ; %41,9  $p < 0,012^*$ ) Uzun agonist uygulanan grupta 1 hastada şiddetli OHSS ( %3) görülmesine karşın mild timülasyon uygulanan grupta hiç OHSS tespit edilmemiştir.

Ovaryan stimülasyonun kısıtlı kullanımından ve komplikasyon gelişme ihtimalinin az olmasından (örn. OHSS) dolayı hafif ovaryan stimülasyonu konvansiyonel stimülasyon yöntemlerine göre daha düşük maliyetli hale gelmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre ; ortalama OHSS tedavisi günlük 400 ile 553 dolar arasında uygulanan stratejiye göre değişir ve siklus iptal edildiğinde maliyet 6000 dolara çıkmaktadır. Bununla birlikte, hafif stimülasyonun maliyet etkinliğini analiz etmek için canlı doğum başına harcanan toplam para asıl gösterge olabilir. Tedavi parasının yanı sıra tıbbi konsültasyonların, vizitlerin, laboratuvar tetkiklerinin ücretlerinin, ultrason ücretlerinin, hastane ücretlerinin, IVF prosedürlerinin komplikasyon ücretlerinin, anestezi ücretlerinin, hemşire ücretlerinin, uygulama fiyatlarının, yolculuk ücretlerinin de göz önünde bulundurulması gerekir.(87) Tüm gruplarda ait gebelik ve komplikasyon parametreleri tablo 4.5 'te gösterilmektedir.

Tablo 4.5.Tüm gruplara ait gebelik ve komplikasyon parametreleri

|               | Long<br>(ort $\pm$ ss) |     | Antagonist<br>(ort $\pm$ ss) |      | Mild<br>(ort $\pm$ ss) |      | p      |
|---------------|------------------------|-----|------------------------------|------|------------------------|------|--------|
|               | n                      | %   | n                            | %    | n                      | %    |        |
| B hcg (+)liği | 30                     | %73 | 13                           | 43,3 | 20                     | 66,7 | 0,037* |

|                                         |    |           |    |           |    |           |        |
|-----------------------------------------|----|-----------|----|-----------|----|-----------|--------|
| FHR(+)<br>HASTA<br>SAYISI (%)           | 25 | 57,6      | 11 | 36,7      | 16 | 53,3      | 0,042* |
| 20.HAFTADA<br>DEVAM EDEN<br>GEBELİK (%) | 24 | 41,9<br>% | 9  | 30,0<br>% | 12 | 40,0<br>% | 0,012* |
| ABORTUS<br>YAPAN<br>HASTA (%)           | 6  | 16,2<br>% | 6  | 20,0<br>% | 4  | 13,3<br>% | 0,784  |
| SEVERE<br>OHSS(%)                       | 1  | %3        | 0  | 0         | 0  | 0         | 0,012  |

Ki Kare testi, \*p<0,05

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amaç invitro fertilizasyon planlanan hastalarda sıklıkla uygulanan uzun agonist , antagonist ve hafif stimülasyon protokollerini kıyaslamak ve her üç protokolde kullanılan gonadotropin dozu ve maliyeti , indüksiyon süresi, elde edilen oosit sayısı, oluşan embryo sayısı, embryo transfer sayısı ve gebe kalma hızını , komplikasyon oranlarını karşılaştırmaktır.

Son literatiüre göre IVF için hafif ovaryan stimülasyonu yapma lehindeki kanıtlar gittikçe artmaktadır. Bununla birlikte, daha ileri seviyede, yeni tedavi rejimlerini uygulayan etkili

şekilde güçlendirilmiş ileriye yönelik çalışmalar gereklidir ve insidansın ve komplikasyonların ciddiyetinin, tedavi süresinin sistemli bir şekilde bildirilmesi gerekir.

Güncel olarak kullanılan ovaryan stimülasyon tedavi rejimleri kompleks, pahalı, haftalar süren günlük enjeksiyon ihtiyacı ve yoğun ovaryan yanıt monitorizasyonu gerektirir. Bu rejimlerin komplikasyon olarak ovaryan hiperstimülasyon sendromuna (OHSS) yol açma ihtimalleri vardır. (5,6,7,8,9,10,11) Ovaryan stimülasyonunun diğer olumsuz etkileri arasında duygusal stres, yüksek tedaviyi terk etme oranı, ve abdominal huzursuzluk vardır. Buna ilaveten, uzun dönem riskler ile ilgili belirsizlik olmakla birlikte, IVF tedavisi sonucu düşük doğum ağırlığı ve doğum defektleri insidansında artış da vardır.

1996'da Edwards ve arkadaşları dünyada ilk kez IVF için ovaryan stimülasyon yaklaşımları ile ilgili kaygılarını ifade ettiler ve daha ılımlı protokoller yapılmasını önerdiler. Hafif stimülasyonun amacı tedavi risklerinin minimize edildiği daha güvenli ve hastaya daha faydalı protokoller geliştirmektir. (12,13)

Bu çalışmada hafif stimülasyon tekniğinin öngörülen faydaları vurgulanmaya çalışılmaktadır. Şöyle ki hafif stimülasyon ;

1. Kullanılan gonadotropin dozunu ve süresini azaltır.
2. Daha az ama daha iyi kalitede oosit elde edilmesini sağlar.
3. Yan etki ve komplikasyon oranları anlamlı derecede azdır.
4. Daha düşük maliyeti mevcuttur.
5. Hasta üzerindeki fizyolojik yükleri de daha azdır.

#### **Kullanılan gonadotropin dozunu ve süresini azaltır.**

GnRH antagonistlerinin klinik uygulamada kullanılmaya başlanması IVF tedavisi için daha hafif stimülasyon yaklaşımlarının gelişmesine yol açmıştır. GnRH antagonistleri GnRH reseptörlerini kompetitif olarak bloke ederek prematür LH artışını önlerler. GnRH agonistlerinin aksine GnRH antagonistleri başlangıçta bir endojen gonadotropin artışı yapmaz, tersine hızlı bir şekilde gonadotropin sekresyonunu reversibl olarak suprese eder. Bundan dolayı orta ve geç stimülasyon fazı boyunca GnRH antagonistlerinin kullanımı normal menstrüel siklusta erken folliküler faz boyunca folliküllerin toplanmasını engellemeden IVF tedavi siklusunun başlamasını sağlar. Bu yaklaşım endojen FSH artışına katkıda bulunur, ve ilaç tedavisi gereksiniminde azalmaya neden olur. Normal menstrüel

siklusta ovaryum stimülasyonu aynı zamanda aynı süre içerisinde uzun GnRH agonist stimülasyon protokolleri ile mümkün olandan daha fazla IVF siklusunun elde edilmesini sağlar.

Bugüne kadar GnRH agonistleri çoğu klinikte kullanımda idi. Bu muhtemelen standart rejimlerdeki GnRH agonistin pozisyonu, gebelik oranlarındaki olası bir düşüş hakkındaki raporlar ve IVF tedavisini GnRH antagonistleri ile ikili tedavi için IVF siklusunu programlamanın esnekliğinin az olması ile ilgilidir.

İlk başarılı IVF tedavisi stimüle edilmemiş menstrüel siklusta yapılmıştır. Bundan hemen sonra her siklustaki başarı oranını artırmak amacı ile doğal siklustaki IVF ovaryan stimülasyon ile yer değiştirmiştir. IVF doğal siklusunun temel formu sadece spontan siklusu monitorize ederek ve spontan LH pikinden önce tek bir oositi alarak yapılır. Sonuçta çoğul gebelik ve OHSS riski en azdır. Doğal IVF siklusu fiziksel olarak daha az zahmet gerektirir ve çok daha az hormonal tedavi gerektirir. Doğal IVF'nin her siklusu stimüle edilmiş IVF'nin %20-23'üne tekabül etmektedir. Her başlanan doğal IVF siklusu için devam eden gebelik oranları %7.2 olarak bildirilmiştir ki bu her ne kadar daha az stresli ise de çoğu hasta için çok düşüktür. Bununla birlikte çalışılan popülasyona göre değişmektedir.(92)

Doğal siklus IVF sonuçları prematür LH yükselmesi, prematür ovulasyon ya da başarılı oosit toplanması şansı azalmasından dolayı iptal edilme oranları tarafından engellenmektedir. LH yükselmesine göre oosit alınmasının planlanması esnasında sık monitorizasyon gerekir ve gece gündüz herhangi bir zamanda oosit alınma ihtimali vardır ve laboratuvar imkanları gerektirir. Final oosit olgunlaşması için hCG kullanımı follikül rüptürünü geciktirmek için indometazin uygulanması ile birlikte bir derece planlama yapılabilir. Follikülün alma esnasında yırtılması prosedürün etkinliğini azaltabilir.

Doğal siklus IVF'sini, stimüle IVF siklusları ile karşılaştıran 4 randomize kontrollü çalışmadan toplam 339 hastanın verileri bir metaanaliz ile yayınlanmıştır. (87) Doğal siklus IVF'nin sonuçları CC ile stimüle edilmiş sikluslarla, human menopozal gonadotropin (HMG)/GnRH agonisti uzun protokol siklusları ya da saflaştırılmış FSH ovaryan stimülasyonlarını GnRH agonistlerinin mikrod doz alevlenmesi ile kombine eden IVF siklusları ile karşılaştırıldı. Göreceli olarak düşük sayıda hasta içermesine ve hasta başına değişik sayıda tedavi siklusu olmasına karşın doğal siklus IVF'sinin daha düşük gebelik oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir.(87)

Etkinliği artırmak için, doğal siklus IVF'si diğer konvansiyonel stimölasyonlarla karşılaştırıldığı zaman daha güvenli, daha az stresli olmasından dolayı birkaç tedavi siklusu önerilebilir. Dört doğal siklus IVF siklusundan sonra kümölatif gebelik ihtimalinin seçilmiş hasta grubunda %32'den %46 çıktığı varsayılmıştır. Bu çalışmada düzenli menstrüel siklusu olan 52 hastaya 181 doğal siklus IVF denemesi yapılmış ve bunlardan 16 canlı doğum meydana gelmiştir. Her ne kadar dört doğal siklus IVF siklusu tek siklus ovaryan stimölasyon IVF'sine eşdeğer olsa da ve mali etkinliği olsa da oluşan zaman külfeti ve artmış oosit toplama prosedürlerinin sayısı da göz önünde bulundurulmalıdır. (87)

Doğal siklus IVF'nin avantajlarını muhafaza ederken sonuçları geliştirmek için modifikasyonlar yapılmıştır. Modifiye edilmiş doğal siklusta prematür LH artışı geç folliküler fazda GnRH antagonistleri kullanılarak önlenmiştir. Çoğu çalışmada folliköl çapı 12-17mm olduğunda GnRH antagonistleri ve gonadotropinler (75-300IU/gün) başlanmıştır.(87)

Şimdiye kadar modifiye doğal siklus IVF'sinin efikasitesi ile ilgili hiçbir randomize kontrollü çalışma yayınlanmamıştır. Modifiye doğal siklus IVF'si ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda hastalar daha önceki konvansiyonel over stimölasyonuna kötü cevap veren hastalardan meydana gelmekteydi. Bu popölasyonda yapılan randomize olmayan çalışmalarda başlatılan her siklus için %0-14 başarı oranı bildirilmiştir.

Pelinc ve arkadaşlarının 2006 da yayınladığı bir büyük kohort çalışması iyi prognozlu hastalara yapılan üç modifiye IVF siklusundan sonra kümölatif gebelik oranını bildirmişlerdir. Daha önce hiç IVF tedavisi almamış 36 yaşından küçük 350 hastada toplam 844 tedavi siklusu uygulanmış ve üç siklustan sonra devam eden gebelik oranı %8.3 ile 20.8 arasında bulunmuştur. LH yükselmesine ya da ovulasyona bağlı olarak bu çalışmada iptal edilen siklus sayısı her başlanan siklus başına %13 , doğal siklus IVF için bildirilen ise %20 olarak değerdendirilmiştir.

Tek fertilite risk sebebi ağır erkek infertilitesi olan genç çiftlerde gebe kalma oranları yüksek olarak bildirilmiştir. Bu hasta kategorisinde başlatılan her siklus için başarı oranı %13.3' ve altı birbirini takip eden siklus sonrası kümölatif gebelik oranı %43.8 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmalar doğal siklusun güvenli ve hasta yanlısı tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Seçilmiş bir popölasyonda modifiye doğal siklusun ardışık sikluslar halinde uygulanması ile daha gelişmiş etkinliğe erişilebilir.

Anti östrojen bir ilaç olan klomifen sitrat (CC ) IVF tedavisinde over stimülasyonu amacı ile kullanılan ilk ilaçtır. Şu an CC'nin yerini HMG/FSH ile GnRH analoglarının birlikte kombine kullanıldığı protokoller almıştır. CC'nin gonadotropinlere karşı önemli avantajları oral uygulanabilmesi, fiyatının düşük olması ve yaygın olarak kullanılabilirliğinin olmasıdır. CC negatif östrojen feedbacki yaparak pitüiter FSH sekresyonunu artırır.

CC ile gonadotropin kombinasyonunu içeren bir ovaryan stimülasyon protokolü kombine sinerjistik etki elde etmek için gereken gonadotropin miktarının daha az olmasına imkan sağlayabilir. İlave olarak göreceli olarak daha düşük embriyo implantasyon oranlarının sorumlusu olarak kabul edilen CC'nin endometrium üzerindeki anti-östrojenik etkisinin istenmeyen sonuçlarını gonadotropinler dengelediği için bu kombinasyonla CC'nin tek başına kullanılmasından daha yüksek gebelik oranlarına ulaşılabilir.

Markiewicz ve Nelson tarafından yapılan iki randomize deneme CC/ gonadotropin tedavi sikluslarını standart uzun GnRH agonist ovaryan stimülasyon protokolü ile karşılaştırmıştır.. Bir çalışmada, 150 IU HMG (P=0.002) ile CC kombinasyonu protokolünü takiben siklus başına daha düşük gebelik ve daha yüksek iptal edilme oranı gözlenmiş , diğer taraftan, goserelin/HMG ile stimülasyon daha yüksek sayıda HMG dozu (44.9'a karşı 9.9; P<0.0001) ve daha uzun stimülasyon süresi (11.2'e karşı 8.7 gün; P<0.0001) ile ilişkili bulunmuştur. Weigert tarafından yapılan benzer hasta sayısı ile gerçekleştirilen daha güncel bir çalışmanın sonucuna göre ardışık günlerde CC'nin 225 IU FSH ve 75 IU rekombinant LH (rLH) kombinasyonu protokolü standart uzun GnRH agonist protokolünü takiben elde edilen iptal ve devam eden gebelik oranlarına benzer oranlar oluşmuştur. Kullanılan ortalama FSH lü dozu CC grubunda anlamlı bir şekilde daha düşüktür.(13.9'a karşı 16.6 ampul, P<0.0001).

Son zamanlarda GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesi ile birlikte CC ile kombinasyonları sayesinde prematür LH yükselmelerinin önlenmesi sağlanmıştır. Linet tarafından yayınlanan bir randomize kontrollü çalışma CC/ gonadotropin rejiminin GnRH antagonistleri ile birlikte kullanılması ile standart uzun GnRH agonist stimülasyon protokollerine göre kullanılan HMG dozunda , tedavi günü sayısında ve toplanan oosit sayısında anlamlı bir şekilde azalma gösterilmesine rağmen, gebelik üzerine benzer sonuçlar rapor edilmiştir. (87) Bu çalışma daha önceki iki retrospektif analizde bulunan CC/gonadotropin protokolü ile GnRH antagonistinin birlikte tedavisinin standart ovaryan stimülasyonu ile eş biçimde yüksek gebelik oranlarına ulaşırken, birlikte tedavi ile gerekli toplam gonadotropin dozunda anlamlı azalmaya yol açtığı sonucunu doğrulamıştır. Bunun

tersine randomize olmayan karşılaştırmalı bir çalışmada CC/HMG protokolü ile GnRH antagonistinin birlikte tedavisinin uzun GnRH agonisti protokolü ile karşılaştırıldığında anlamlı biçimde daha düşük gebelik oranları gözlenmiştir. GnRH antagonistlerinin CC/ gonadotropin protokolüne eklenmesinin sonuçları geliştirip geliştirmediği belli değildir. Fiedler tarafından yapılan randomize kontrollü çalışma GnRH antagonisti kullanılarak ve kullanılmadan benzer devam eden gebelik oranları gözlemiş CC ile hipofizin baskılanması gereksinimi muhtemelen ovaryan cevaptaki bireysel farklılıklara bağlı olduğu kadar kullanılan ilacın dozuna bağımlı olabileceği değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, CC/ gonadotropin stimülasyon protokolünü optimize etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar yayınlanan çalışmalardaki heterojenite CC'nin IVF için ovaryan stimülasyonunda kullanılmasının olası faydaları ile ilgili sonuca varmaya müsaade etmemektedir. Bununla birlikte düşük maliyetinden dolayı CC uygun maliyetli hafif ovaryan stimülasyon tedavileri arasında kendine yer bulabilir.

Aromataz inhibitörleri gelişen ovaryan folliküldeki granüloza hücrelerinde androjenlerin östrojenlere dönüşümünü seçici olarak inhibe eder ve böylece, sonrasında over içi androjen artışına ve östrojen mitarındaki artışın ortadan kalkmasına sebep olur. Androjenler teka ve granüloza hücre proliferasyonunu stimüle edip, apoptozisi inhibe ederken, over içi androjenlerin follikül büyümesi üzerinde çok önemli bir etkisi vardır ve preantral ve küçük antral follikül sayısında artışa sebep olur. Erken folliküler fazda azalmış östrojen feedbacki ve endojen gonadotropin artışına neden olmasından dolayı eksojen gonadotropin ihtiyacı, aromataz inhibitörleri verilmesi ile azalıyormuş gibi görünüyor. Bundan dolayı aromataz inhibitörleri CC ile aynı amaca hizmet eder. CC gibi oral olarak alınır ve ucuzdurlar. Bununla birlikte, CC ile karşılaştırıldığında aromataz inhibitörleri östrojen reseptörlerini boşaltmaz ve yarılanma ömürlerinin kısa olmasından dolayı vücuttan daha hızlı uzaklaştırılırlar. Teorik olarak, follikül içindeki, östrojen konsantrasyonlarında bariz olarak azalma oosit kalitesini etkileyebilir ve bu da IVF'nin sonucunu etkiler. IVF tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili sınırlı klinik bilgi mevcuttur. Grabia ve arkadaşları tarafından düzenlenen kısıtlı finansal gücü olan iyi prognozlu 22 hastada yapılan bir öncü kontrolsüz çalışmada ucuz tedavi alternatifi olarak aromataz inhibitörlerinin kullanılmasını takiben devam eden gebelik oranı %27 bulunmuştur.

Sonuç olarak, aromataz inhibitörlerinin IVF tedavisindeki gerçek faydalarını değerlendirmek için daha etkin olarak güçlendirilmiş randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Düşük doz gonadotropin (FSH/HMG) uygulanmasının orta folliküler faza kadar ertelendiği hafif ovaryan stimülasyon protokolü FSH pencere kavramına bağlıdır. Eksojen FSH uygulaması, FSH seviyelerindeki düşüşün önlenemediği ve böylece çok follikül gelişmesini indüklenebildiği orta ve ya geç folliküler fazla sınırlıdır. Prematür LH artışının akut supresyonu için GnRH antagonistlerinin kullanılabilmesi bu kavramın IVF ile tanışmasını sağlamıştır. Jong ve arkadaşlarınca yapılan pilot bir çalışma çoklu dominant folliküllerin FSH uygulaması siklusun 7. gününe kadar ertelendiğinde bile indüklenebildiğini göstermiştir. Bununla birlikte siklusun 3. ve ya 5. gününde indüklendiği hastalara göre daha az çoklu follikül gelişimine eğilim vardır. Ovaryan stimülasyon 5. siklus gününde başlatıldığında, çoklu follikül gelişimini devamlı uyarmak için günlük sabit 150 IU rFSH kullanmak, 100 IU/gün kullanmaya göre daha etkili bulunmuştur.

Hohhman ve arkadaşlarınca yayınlanan 142 hastanın katıldığı ileriye dönük randomize çalışmada ovaryan stimülasyonun siklusun 5. gününde başlatıldığı stimülasyon protokolünün efikasitesi konvansiyonel uzun GnRH agonist protokolü ile ve FSH'nın erken folliküler fazda başlatıldığı standart GnRH antagonist protokolü ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre test edilen hafif protokolün başlatılan her siklusun gebelikle sonuçlanma oranının; GnRH agonisti ile kombine konvansiyonel ovaryan stimülasyonunu takiben ortaya çıkan orana benzer olduğu, fakat stimülasyon süresinde azalma ve eksojen FSH ihtiyacında önemli derecede azalma sağladığı bulunmuştur.(87)

Klinik pratikte bu hafif stimülasyon protokolünün kullanımını araştırmak için IVF'de hafif stratejinin; konvansiyonel stimülasyon ve embriyoların transferini içeren standart bir tedaviye göre hastanın konforunu, çoklu gebelikleri ve maliyeti azaltırken, benzer genel sonuçlara yol açıp açmadığını analiz etmek için 2007 yılında Heijnen tarafından geniş, randomize efikasite çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 404 hasta yer almış ve siklus başına daha kısa tedavi süresi, daha az ilaç gereksinimi, çoğul gebeliklerde ve OHSS riskinde azalma sağladığından dolayı gözlemlenmiş ve bir yıllık tedaviden sonra term canlı doğum için eşit kümülatif şansa sahipken, toplam maliyeti ve çoklu doğumları belirgin ölçüde azalttığı tespit edilmiştir.

LH'nın geç folliküler fazda FSH tarafından replasmanını içeren stimölasyon protokolü son zamanlarda alternatif hafif stimölasyon yaklaşıımı olarak öne sürölmüştür. FSH'nın LH tarafından replasmanı dominant folliköldeki granölöza hücrelerinin LH'a karşı yanıtılık kazanmasına dayanır. Koyunda LH uygulaması FSH geri çekilmesine rağmen artmış ovulatuar oranlarını muhafaza ederken, insanda rLH'nın uygulanmasının eksojen gonadotropinlerle geç folliküler fazda başlangıç ovaryan stimölasyonu sonrası folliküler büyümeyi idame ettirmek için yeterli olduğu bulunmuştur. Gonadotropin kullanımının beklenen düşüşünün yanında bu ovaryan stimölasyon yaklaşımı da OHSS şansını makul olarak düşürerek küçük, daha az matür folliköl sayısını azaltabilir.

Geç folliküler faz hCG/LH protokolünü olumlu prognostik profili olan hastalarda konvansiyonel stimölasyon protokolleri ile karşılaştıran üç randomize deneme belirlenebildi. Serafini ve arkadaşlarınca yayınlanan 323 IVF hastasından elde edilen geniş randomize kontrollü çalışmalarda siklusun 6. gününe kadar yapılan düzenli ovaryan stimölasyon ve müteakiben oosit elde edene kadar 75 IU FSH ve 200 IU hCG'nin GnRH antagonistleri ile kombine edildiği protokol ile standart GnRH antagonistleri ve uzun GnRH agonist stimölasyonu protokolü ile karşılaştırılmıştır. hCG protokolü belirgin bir şekilde rFSH gereksiniminde azalmaya yol açmış ve elde edilen olgun oosit sayısında, devam eden gebelik oranlarında ve OHSS insidansında bir değişiklik olmadığı değerlendirilmiştir. 109 hasta üzerinde benzer çalışma uygulanmış ,ve bu çalışma da 3 grup arasında benzer oranlar bulunmuştur.Oosit sayısında ya da ciddi OHSS insidansında farklılık tespit edilmemiştir. Bununla birlikte hCG grubunda gereken total gonadotropin dozunda ve küçük oositlerin final olgunlaşmasında azalma gözlenmiştir.

Son olarak folliköl büyüklüğü 12mm olduğunda FSH'nın hCG ile yer değiştirmesi ve uzun GnRH agonist down regölasyonu kombinasyonu çalışması yapılmış ve bu çalışma gereken FSH'da belirgin azalma ile sonuçlanmış ve standart uzun GnRH agonist protokolüyle karşılaştıırınca hCG protokolünde gebelik oranını değiştirmeden daha az küçük follüköl final oosit olgunlaşmasına ulaşmıştır. Çalışmalardan hiçbirisi folliküler faz progesteron sekresyonunda ve ya hCG/LH protokolündeki prematür LH dalgalanmasında zamansız artış bildirmemiştir.(87)

Bu bulguların ışığında seçilmiş bir hasta grubunda geç folliküler faz hCG/LH ovaryan stimölasyon protokolünün eksojen FSH gereksiniminin azalttığını ve iyi gebelik oranlarına ulaştığını görmekteyiz.

27 IVF çalışmasının meta analizinde gösterildiği gibi, GnRH antagonistlerinin ikili tedavisinin agonist tedavisi ile karşılaştırıldığı zaman GnRH analog tedavisi için gereken tedavi süresinde ( ağırlıklı ortalama fark -20.90. %95 CI-22.20-19.60), gonadotropin uygulanan gün sayısında, kullanılan gonadotropin miktarında ve ciddi OHSS insidansında azalma sağladığı gösterilmiştir.(87)

Bizim çalışmamızda da ortalama stimülasyon süresi; uzun agonist protokol uygulanan hastalara  $9,08 \pm 1,70$  gün , antagonist protokol uygulanan grupta  $10,47 \pm 6,21$ , mild protokol uygulanan grupta ise  $8,47 \pm 1,25$  gün olarak tespit edilmiş olup mild protokol uygulanan grupta daha kısadır ve klinik ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

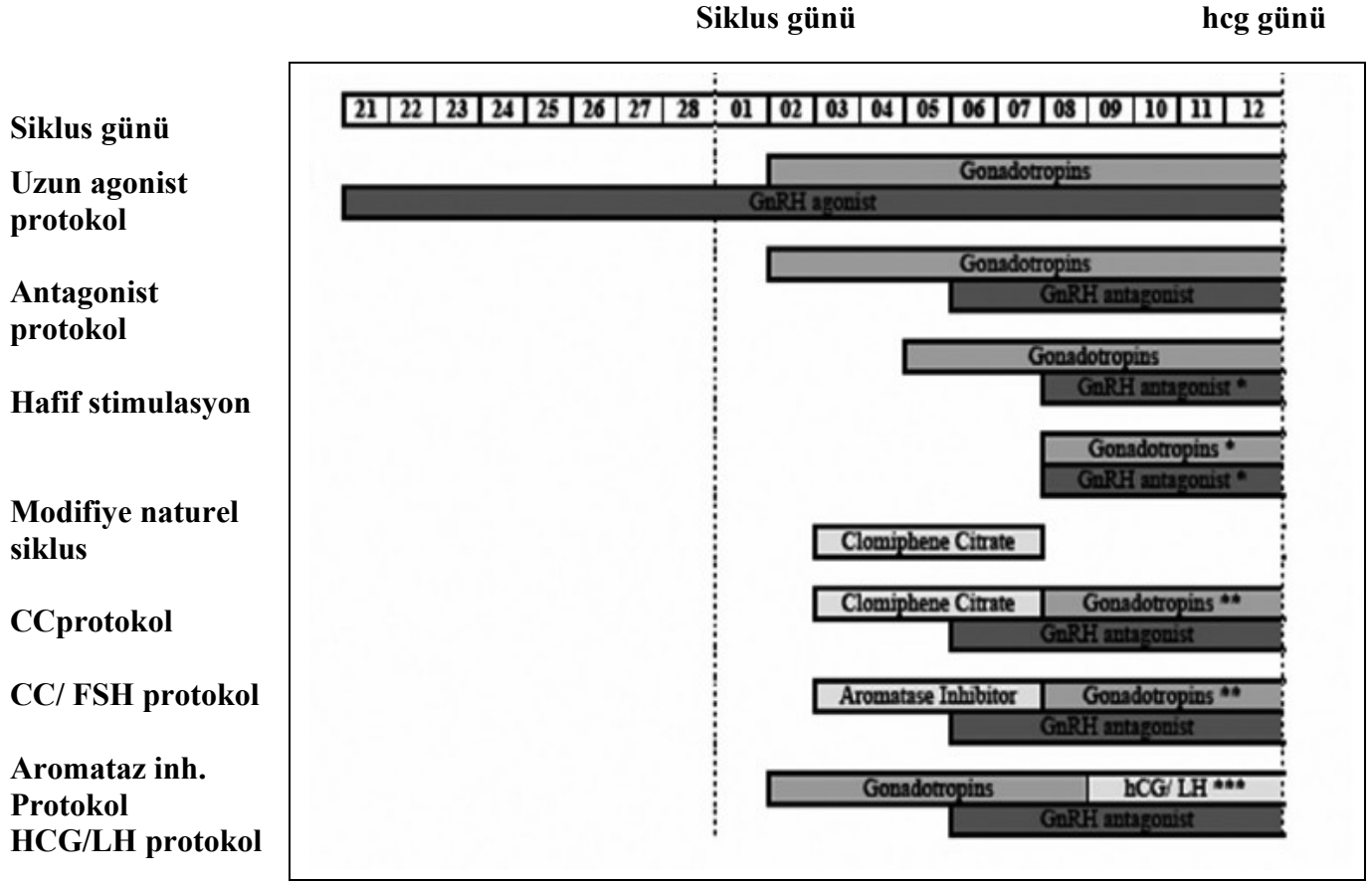
( $p < 0,001$ )

Kullanılan gonadotropin dozu kıyaslandığında uzun agonist protokol uygulanan grupta  $1719 \pm 831$  Ü, antagonist uygulanan grupta  $1652 \pm 528$  Ü, mild protokol uygulanan grupta ise  $1360 \pm 285$  Ü olarak değerlendirilmiştir. Uygulanan gonadotropin dozu klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede mild protokol uygulanan grupta daha az olarak değerlendirilmiştir.

( $p < 0,001$ ) Stimülasyon süreleri kıyaslandığında uzun agonist protokol uygulanan grupta  $9,08 \pm 1,70$  gün ;antagonist uygulanan grupta  $10,47 \pm 6,21$  gün ;mild protokol uygulanan grupta ise  $8,47 \pm 1,25$  gün olarak değerlendirilmiş ve mild protokol uygulanan grupta anlamlı olarak daha kısa tespit edilmiştir. ( $p < 0,001$ )

Almanya’da 116 merkezin katıldığı randomize olmayan gözlemsel çalışmada antagonistlerin nispeten kötü sonuç beklentisi olan hastalara kullanıldığı, hastalara <35 yaş, tubal infertilite, ilk tedavi siklusu gibi kısıtlayıcı kriterler kullanıldığında gebelik oranlarının hemen hemen eşit olduğu görülmüştür (agonist: %37,8 e karşı antagonist: %36,7) (129,130,131 ). Bizim çalışmamızda da kullanılan sınırlayıcı kriterlerle hasta homojenizasyonu sağlandığında antagonist grubunda hafifçe daha düşük gebelik oranı elde edilmekle beraber, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı yönünde sonuç alınmıştır.

Diğer çalışmalar incelendiğinde benzer sonuçların alınmış olduğu görülmektedir. Ludwig’ in retrospektif ve randomize prospektif çalışmaları değerlendirdiği metaanalizinde ve European Cetorelix Çalışma Grubu’nun yayınladığı çok merkezli çalışmada gebelik oranlarının antagonist grubunda daha düşük olduğu, ancak farkın anlamlı olmadığı sonucuna varılmış ve multidoz antagonist kullanımına farklı yaklaşımlar önerilmiştir.



Şekil 5.1.KOH protokolleri ve uygulanan gonadotropin miktarları (87)

**Daha az ama daha iyi kalitede oosit elde edilmesini sağlar.**

Rutin klinik pratiğinde daha hafif stimülasyon uygulanması ile ilgili potansiyel endişe hafif stimülasyona yanıt olarak düşük ovaryan cevap gelişmesinin gebe kalma oranlarını düşüreceğidir. Bununla birlikte, IVF prosedürlerindeki ilerlemeler ve son zamanlarda dünyanın bazı yerlerinde transfer edilecek embriyoların sınırlandırılması sayesinde çok sayıda oosit transferine olan ihtiyaç azalmıştır.

Dahası, suprafizyolojik steroid seviyelerinin endometrium, corpus luteum fonksiyonları, oosit ve embriyo kalitesi üzerine olan olumsuz etkisi ile ilgili destekleyici kanıt sınırlı ovaryan stimülasyonunun ve cevabının implantasyon potansiyeli üzerine faydalı etkisi olduğunu göstermektedir.(18)

Yapılan güncel bir meta-analiz hafif stimülasyon sonrası orta sayıda oositin alınmasının aynı sayıda oositin alındığı konvansiyonel stimülasyona göre belirgin biçimde daha yüksek implantasyon oranına sahip olduğunu göstermiştir

Yapılan bazı gözlemlere göre ovaryan stimülasyon embriyo kalitesini morfoloji ve embriyoların kromozomal yapıları üzerinden etkiler. Bu fenomen iyi kalitedeki oositlerin doğal seçimini engellenmesinin ya da büyüyen folliküllerin ovaryan stimülasyonun olası negatif etkilerine maruz kalmalarının bir sonucu olabilir. Ovaryan stimülasyonun oosit ve embriyo kalitesi üzerindeki zararlı etkilerini bildiren birkaç hayvan çalışmasından destekleyici kanıtlar bulunmuştur.

Fare oositlerinin in vitro olgunlaşması süresince yüksek doz gonadotropinlere maruz kaldıktan sonra oositlerde kromozomal ve morfolojik anomalilerin insidansında artış gözlenmiştir.Ovaryan stimülasyon ve eş zamanlı yüksek östradiol seviyelerinin insan embriyosunun gelişim ve implantasyon potansiyeli üzerine olduğu kadar embriyoların kromozomal yapıları üzerinde de negatif etkileri olduğu gösterilmiştir. İlave olarak ovaryan stimülasyon tam kromozom ayrılmasını muhafaza etmeyle ilgili mekanizmaları bozabilir.(23)

Hafif stimülasyon yaklaşımları daha fazla fizyolojik cevabı amaçladığı için, embriyo kalitesini artırabilir. Baart ve arkadaşlarınca 2007 yılında yayınlanan çalışma da floresanla in situ hibridizasyonla preinplantasyon anöploidi görüntülemesi ile yapılan ölçümlere göre insan embriyolarının kromozomal yeterliliklerini ilgilendiren randomize deneme ovaryan stimülasyonu takiben konvansiyonel stimülasyona göre öploid embriyoların oranı anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur.Bu maksimal stimülasyonla elde edilen oosit ve embriyoların gereğinden fazla elde edilmesinin düşük kalite olduğunu göstermektedir.Verberg ve arkadaşlarının 2008 yılında uygulanan üç ayrı randomize kontrollü çalışmayı kombine eden güncel bir meta-analizinde hafif stimülasyon sonrası orta sayıda oositin alınmasının aynı sayıda oositin alındığı konvansiyonel stimülasyona göre belirgin biçimde daha yüksek implantasyon oranına sahip olduğunu göstermiştir.(87)

Bu gözlemler hafif over stimülasyonunu takiben elde edilen oositlerin iyi kalitede, daha homojen bir grup oluşturduğunu, ovaryan yanıtı göre patolojik redüksiyon yapmadığı

kanısına varır. Bu bulgular çok sayıda oosit elde edilerek daha kaliteli sonuçlar elde edileceği düşüncesine karşı çıkarak; hafif ovaryan stimülasyon sonrası az sayıda oosit elde etme korkusunun yersiz olduğunu göstermektedir. Gerçekte, oosit sayısı ile gebelik oranlarını araştıran çalışmaların çoğu, oosit sayısının artmasının bir noktadan sonra gebelik oranı üzerine daha fazla etki etmeyip eğrinin sabitlendiğini gösteriyor. (24,25) Bizim çalışmamızda da mild stimülasyon uygulanan grupta daha az sayıda oosit elde edilmesine karşın agonist ve antagonist gruba yakın oranda klinik gebelik oranları tespit edilmiştir. (  $2,06 \pm 0,36$  p < 0,172 )

Az oosit almanın bir dezavantajı bir sonraki siklus (stimüle edilmemiş) için dondurulup saklamak için oosit sayısının az olma potansiyeli ihtiva etmesidir. Bununla birlikte, daha önce de tartışıldığı gibi hafif ovaryan stimülasyonla elde edilen iyi kalitedeki oosit sayısı konvansiyonel stimülasyon protokolü ile elde edilene benzer miktardadır ve bu yüzden benzer oranda gebelik oluşur. Dahası, dondurarak saklama ile ilgili birçok medikolegal yasa ve etik konu açısından, embriyo yerine oositlerin dondurularak saklanması önerilmektedir. (87)

#### **Hasta üzerindeki fizyolojik ve psikolojik yükleri de daha azdır.**

Ovaryan stimülasyonun kısıtlı kullanımından ve komplikasyon gelişme ihtimalinin az olmasından (örn. OHSS) dolayı hafif ovaryan stimülasyonu konvansiyonel stimülasyon yöntemlerine göre daha düşük maliyetli hale gelmektedir. (31) Ayrıca uzun agonist uygulanan grupta 1 hastada şiddetli OHSS ( %3) görülmesine karşın mild stimülasyon uygulanan grupta hiç OHSS tespit edilmemiştir.

Ek olarak GnRH antagonistlerinin kullanımı GnRH agonistlerinin ki gibi alevlenme etki oluşturmadığı için kist oluşumuna yol açmaz. Her ne kadar GnRH antagonistlerinin agonistlere göre gebelik üzerinde zararlı etkileri olduğu öne sürülse de , yakın zamanda 3176 nesne üzerinde yapılan 22 randomize meta analiz çalışmasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hiçbir grupta fonksiyonel kist tespit edilmemiştir.

Çiftlerin tedaviye devam etmeme kararını etkileyen faktörlerin analizi hafif tedavi stratejisinin tedaviyi terk etme oranlarında anlamlı bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bu bulgu hafif tedavi stratejisi uygulandığı müddetçe hastaların daha fazla hafif IVF tedavi siklusuna katıldıklarını göstermektedir.

Sağlık risklerinden ayrı olarak, duygusal stres IVF tedavisinde önemli bir negatif yan etkidir. IVF tedavisi gören hastaların hissettikleri stres yakınıni kaybeden kişinin ya da ayrılan eşlerin hissettikleri stresten sonra en önemli ikinci stres olarak değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar da IVF tedavisi gören eşler arasında evlilikle ilgili sorunlar hatta boşanma oranında

artış olduğunu tanımlamışlardır. Bunun tersine tedavi sonucu canlı doğum elde eden çiftlerde stresin paylaşılması, cesaretilik ve düşük kırıklığının eşler arasında birleşme duygularını güçlendirdiğini ve evliliklerinde ilerleme ile sonuçlandığını öne sürmüştür.(87)

Tedavi almanın direk potansiyel negatif etkilerinin dışında IVF tedavisi alan hastalarda tedaviyi terk etmedeki en önemli faktörün tedavi stresi olduğu bulundu. Tedaviden erken ayrılma eşlerin gebeliğe ulaşmak için kümülatif şansı yok ettiğini ve bu yüzden IVF tedavisinin başarı oranlarını da düşürdüğünü gösterdi. Literatürde ortalama tedavisi terk etme sıklığı %50'nin rahatlıkla üstündedir. (87)

Daha kısa süre ve daha çok hasta yanlısı bir tedaviyi amaçlayan hafif ovaryan stimülasyon komplikasyonlarda azalma ile IVF tedavisine bağlı stresi azaltabilir. Repokari ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışma da konvansiyonel stimülasyona göre minimal bir ara verilmesi ile hastalar daha az sıklıkta yan etki bildirimi tespit edilmiştir. Ve daha az strese bağlı tedavi gereksinimi duyulmuş ve daha az tedaviyi terk etme oranı görülmüştür.

Hafif stimülasyonlu IVF tedavisi standart IVF tedavisine göre genel tedavi başarısızlığı bağlamında daha az depresyon semptomlarına yol açmıştır. Sonuç olarak, hafif stimülasyon IVF tedavisinin sadece fizyolojik yükünü azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların başarısız bir siklus sonrasında tedaviye devam etme isteklerini artırarak kümülatif tedavi başarısına da pozitif katkı yapmıştır ve böylece oluşan düşük gebelik oranlarını telafi etmiştir. (109)

Çiftlerin tedaviye devam etmeme kararını etkileyen faktörlerin analizi hafif tedavi stratejisinin tedaviyi terk etme oranlarında anlamlı bir azalmaya yol açtığını gösterdi. Bu bulgu hafif tedavi stratejisi uygulandığı müddetçe hastaların daha fazla hafif IVF tedavi siklusuna katıldıklarını gösteriyor. (20,21) Bizim çalışmamız da da çalışma grubunda ki çiftlerin tedaviyi terk etmediği tespit edilmiştir.

**Yan etki ve komplikasyon oranları anlamlı derecede azdır. Daha düşük maliyeti mevcuttur.**

Hafif doz yaklaşımı bir yıllık tedaviden sonra term canlı doğum için eşit kümülatif şansa sahipken, toplam maliyeti ve çoğul doğumları belirgin ölçüde azaltmıştır.(87). Bizim yaptığımız çalışmada da hafif stimülasyon uygulanan grupta maliyetin uzun agonist ve antagonist uygulanan gruba kıyasla belirgin ölçüde az olduğu tespit edilmiştir. Uzun agonist grupta ortalama ilaç maliyeti , 1806±628 TL antagonist grupta ilaç maliyeti 1905±399 TL , ve mild stimülasyon uygulanan grupta ilaç maliyeti 1319±215 TL olarak hesaplanmış ve

istatistiksel olarak mild stimülasyon lehine anlamlı tespit edilmiştir.( $p<0,001$ ) (Bu hesaplama sadece ilaç maliyetini içermektedir.)

Hastaların ve doktorların ovaryan stimülasyonun yükünü ve komplikasyonları hakkında bilinçliliklerinin artması sayesinde daha hafif stimülasyonu kabul etme kolaylaşacaktır. Hafif ovaryan stimülasyon stratejilerinin başarısı için çok önemli bir konu başarının ve komplikasyonların literatürde nasıl bildirileceğinin belirlenmesidir. Komplikasyonların ciddiyetini ve insidansının, tedavi günü sayısının, kullanılan ilaç tedavisinin, maliyetin, hasta hoşnutsuzluğunun ve tedaviden ayrılmaların bildirilmesi ile güncel stimülasyon tedavilerinin maliyetleri hakkındaki bilinçlilik artacaktır. Ek olarak, siklus başına olabilecek masimum tedavi masrafları da yeniden değerlendirilerek belirlenmelidir. Hasta kapmak için mücadele etme, yüksek fertilite oranlarına ulaşma ve fertilite için çabuk sonuç elde etme ihtiyacı gibi faktörler bazı ülkelerde doktorlar tarafından hafif ovaryan stimülasyonunun uygulanmasını sınırlandırır. Sonuçta , hafif stimülasyon siklusları daha güvenli ve daha maliyet-etkin IVF tedavi stratejisi gelişimini sağlayabilir.

Hafif ovaryan stimulusun standart klinikteki yerini alması için bir sonraki koşul IVF tedavisinin mevcut durumudur. IVF'ye ulaşmak kolay olmadığı sürece ve hastalar her siklus için kendileri para ödemek zorunda olduklarında daha yüksek gebelik oranlarına sahip olan stratejilerin tercih edilmesi daha olasıdır. Diğer taraftan, hafif ovaryan stimülasyon daha düşük maliyetlidir. Bireyler IVF tedavisi ile ilgili komplikasyonların maliyetinin çoğunu üstlendikleri ülkelerdeki iktidarların IVF'ye ulaşılabilirliği artırması ve sigorta şirketlerini fertilite tedavisini tamamen kapsamaları konusunda ikna etmeleri ile hastaların daha hafif stratejileri kullanmada daha istekli olmaları sağlanabilir.

## **6.SONUÇ ve ÖNERİLER**

Güncel literatürde düşük ovaryan stimülasyon lehine kanıtlar gittikçe artmaktadır. Genç, iyi yanıt veren ve polikistik over sendromlu hastalar hafif stimülasyon tekniğinden faydalanabilir. Bununla birlikte, hafif tedavi stratejisi ile ilgili önemli bir kaygı, siklus başına gebelik şansındaki azalmadır. Yine söylemek gerekirse, IVF başarısı şansı; hasta hoşnutsuzluğu, komplikasyon şansı ve maliyet açısından dengelenmelidir.

Bu çalışmada ki en iyi bilgi ovaryan stimölasyon protokolünün hangisi olduğu ile ilgili kesin bir hükme varmamaktadır. Bu çalışmada, kontrollü ovaryan stimölasyon programında GnRH antagonist ,GnRH agonist uzun protokolü ve mild stimölasyon protokolü folliküler gelişim ve elde edilen oosit sayıları ; fertilizasyon oranı, embriyo gelişim oranı, implantasyon oranı ve birincil parametreler olan gebelik ve devam eden gebelik oranları karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Ancak uygulama maliyetin azlığı , uygulama süresinin kısa olması mild stimölasyonun avantajları arasındadır.

Ancak bu çalışmada vaka sayısının az ve çalışmanın retrospektif karakterde olması ve literatürde de multimerkezli ya da metaanalitik çalışma sayısının az olması nedeni ile, etkinlik karşılaştırması yapmayı amaçlayan bu tarz çalışmaların multimerkezli, iyi belirlenmiş kriterlerle, prospektif ve randomize edilerek yapılması daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmesini mümkün olacaktır.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Fauser BC,Devroey P.Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? Fertil Steril 2005;83:1607–1611.
2. Mosher WD, Pratt WF, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, Fertility and Sterility, 56:192, 1991

3. Female infertility, 1013-1068 In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, (Speroff L, Fritz MA; eds) 7th ed, 2005, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
4. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A, The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 65:783, 1996
5. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen NA, Embryo quality and developmental potential is compromised by age, *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica*, 80:169, 2001
6. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, Assisted reproductive technology success rate, Centers for Disease Control and Prevention, 2007
7. Ovulasyon Fizyolojisi ve Ovulasyon İndüksiyonu 1447-1460 In: Kadın Hastalıkları ve Doğum BilgisiN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A;eds) 2.baskı, 2006, Güneş Kitabevi, Ankara
8. Ovulasyon Fizyolojisi ve Ovulasyon İndüksiyonu Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi Prof.Dr. Semra Kahraman , Op.Dr.Güvenç Karlıkaya 2009
9. Daly DC, Soto-Albors C, Walters C, Ying YK, Riddick DH, Ultrasonographic assesment of luteinized unruptured follicle syndrome in unexplained infertility, *Fertility and Sterility*, 43:62, 1985
10. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G, reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, *British Journal of Rheumatology*, 35:458, 1996
11. Homer HA, Li TC, Cooke ID, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome, *Fertility and Sterility*, 71:1, 2000
12. Grimbizis GF; Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uterin malformations and hysteroscopic treatment results, *Human Reproduction Update*, 7:161, 2001
13. Pritts EA, Fibroids and infertility: A systematic review of the evidence, *Obstetrical and Gynecological Survey*, 56:483, 2001
14. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL, Uterin fibroids: A clinical review, *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 97:285, 1990

15. Al-Inany H, Intrauterine adhesions, An Update, *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica*, 80:986, 2001
16. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR, The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181:952, 1999
17. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM, Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques, *Human Reproduction*, 20:437, 2004
18. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B, The recommendation of the ESHRE workshop on "Unexplained infertility", *Human Reproduction*, 8:977, 1993
19. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RI, Peterson EP, Steinkompf MP, Efficacy of treatment for unexplained infertility, *Fertility and Sterility*, 70:207, 1998
20. Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee of the American Society for Reproductive Medicine, *Fertility and Sterility*, vol 86, suppl 4: S264-267, 2006
21. Report on optimal evaluation of the infertile male. The male infertility best practice policy committee of the American Urological Association and the practice committee of the American Society for Reproductive Medicine, *Fertility and Sterility*, 86(4):S202-209, 2006
22. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T, Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range, *British Medical Journal*, 288:7, 1984
23. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use, *Fertility and Sterility*, 62:54, 1994
24. Miller PB, Soules MR, The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstetrics and Gynecology*, 87:13, 1996
25. Castelbaum AJ, Wheeler J, Coutifaris CB, Mastroianni L, Lessey BA, Timing of the endometrial biopsy may be critical for the accurate diagnosis of luteal phase deficiency, *Fertility and Sterility*, 61:443, 1994
26. Over rezervinin değerlendirilmesi, 20-32 In: *Ovulasyon İndüksiyonu* (Kahraman S, Yakın K;eds), 2000, İstanbul,
27. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:581–590.

28. Scott RT, Toner JP, Muasher J, Oehninger J, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility* 1989;51:651–654.
29. Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility* 1999;72:63–65.
30. Buyalos RP, Daneshmand S, Brezechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertility and Sterility* 1997;68:272–277.
31. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility* 1995;64:1136–1140.
32. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertility and Sterility* 2004;82:180–185.
33. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P, Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve- an eight year study, *Human Reproduction*, 17:1519, 2002
34. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racowsky C, Predictive usefulness of cycle day 10 follicle- stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age, *Fertility and Sterility*, 80:111,2003
35. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K, Smoking and in vitro fertilization: a meta- analysis, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 14:596, 1997
36. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J, Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial, *Human Reproduction*, 16:2403, 2001
37. Johnson NP, Mak W, Sowter MC, surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization, *Cochrane Database System Review*, 2004, CD002125
38. Van Voorhis BJ, Outcomes from assisted reproductive technology, *Obstetrics and Gynecology*, 107:183, 2006
39. Hillier SG, The Parkes Lecture Controlled ovarian stimulation in women, *Journal of Reproduction and Fertility*, 120:201, 2000

40. Drugs used for controlled ovarian stimulation: clomiphene citrate, aromatase inhibitors, gonadotropins and gonadotropin- releasing hormone analogs, 19-539 In: Textbook of Assisted Reproductive Techniques Laboratory and Clinical Perspectives (Gardner DK, Weismann A, Howles CM, Shoham Z;eds) , 2nd ed, 2004, Taylor Francis, London.
41. Wu CH, Winkel CA, The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy, *Fertility and Sterility*, 52:564,1989
42. Imani B, Eijkemans MJC, Te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM, Predictors of chances to concieve in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility, *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 84:1617, 1999
43. Imani B, Eijkemans MJC, Te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM, A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility, *Fertility and Sterility*, 77:91, 2002
44. Schmidt GE, Kim MH, Mansour R, Torello L, Friedman CI, The effects of enclomiphene and zuclomiphene citrates on Mouse embryos fertilized in vitro and in vivo, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154:727, 1986
45. Young SL, Opsahl MS, Fritz MA, Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women, *Fertility and Sterility*, 71:639, 1999
46. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH, infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case control studies, *American Journal of Epidemiology*, 155:217, 2002
47. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althius MD, Mabie JE, Lamb EJ, Breast cancer risk associated with ovulation- stimulating drugs, *Human Reproduction*, 19:2005, 2004
48. Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL, Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK, *Human Reproduction*, 17:2209, 2002
49. Althius MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA, Uterin cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation, *American Journal of Epidemiology*, 161:607, 2005

50. Filicori M, Cognigni GE, Pacognoli P, Taberelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L, Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone, *Fertility and Sterility*, 80:390, 2003
51. Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? *Fertil Steril* 2005;83:1607–1611.
52. FIVNAT 1996 report. French National Register on In Vitro Fertilization. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:499–502.
53. Hohmann FP, Laven JS, de Jong FH, Eijkemans MJ, Fauser BC. Low-dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Hum Reprod* 2001; 16:846–854.
54. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:166–173
55. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:236–242.
56. Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? *Fertil Steril* 2005;83:1607–1611.
57. Fauser BC, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18:71–106.
58. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:309–330.
59. Fauser BC, Devroey P, Yen SS, Gosden R, Crowley WF Jr, Baird DT, Bouchard P. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 1999;14:2681–2686.
60. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807–1816.

61. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P, on behalf of the Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008;14:1–14.
62. Edwards RG. Are minimal stimulation IVF and IVM set to replace routine IVF? *Reprod Biomed Online* 2007;14:267–270.
63. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996;11:917–919.
64. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH, Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization Groups I and II ovulatory disorders, *Obstetrics and Gynecology*, 83:189, 1994
65. Ng EH, Chui DKC, Tang OS, Lau EYL, Yeung WSB, Chung HP, In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles, *Journal of Reproductive Medicine*, 46:95, 2001
66. Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MGR, In vitro fertilization in completely natural cycles, *Human Reproduction*, 10:572, 1995
67. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C, Fanchin C, Taieb J, Hamamah S, Bouchard P, Frydman R, Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin- releasing hormone antagonist (cetorelix): a pilot study with minimal stimulation, *Human Reproduction*, 14:683, 1999
68. Dor J, Ben-Shlomo I, Levran D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S, The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate and gonodotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 58:986,1992
69. Janssens RMJ, Lambalk CB, Vermeiden JPW, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J, Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Human Reproduction*, 15:2333, 2000
70. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Kopplel P, Collins JA, The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Fertility and Sterility*, 58:888, 1992

71. Urbancsek J, Witthaus E, Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 65:966, 1996
72. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Depot versus daily administration of GnRH protocol for pituitary desensitisation in assisted reproduction cycles, *Cochrane Database System Review*, 2004, CD002808
73. Feldberg D, Fahri J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z, Minidose gonadotropin- releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high Follicle- stimulating hormone levels, *Fertility and Sterility*, 62:343,1994
74. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ, Cessation of gonadotropin- releasing hormone agonist therapy combined with high- dose gonodotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders, *Fertility and Sterility*, 69:826, 1998
75. Kontrollü ovarian hiperstimulasyon, 43-65 In: Ovulasyon İndüksiyonu (Kahraman S, Yakın K;eds) 2000, İstanbul,
76. Assisted Reproductive Technology 1215-1274 *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (Speroff L, Fritz MA; eds),7th ed, 2005, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia
77. Tan SL, Maconochie N, Doyle P, Campbell S, Balen A, Bekir J, Brinsden P, Edwards RG, Jacobs HS, Cumulative conception and live-birth rates after in vitro fertilization with and without the use of long, short and ultrashort regimens of the gonadotropin releasing hormone agonist buserelin, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171:513, 1994
78. 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, *Fertility and Sterility*, 69:419, 1998
79. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P, Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone- releasing hormone (LHRH)- antagonist cetrorelix and the LHRH- agonist buserelin, *Human Reproduction*, 15:526, 2000
80. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K, Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant

- midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study, *Human Reproduction*, 15:1015, 2000
81. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, , Riethmüller-Winzen H, Schöler A, Engel W, Diedrich K, Significant reduction of incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction, *Arch Obstetrics and Gynecology*, 264:29, 2000
  82. Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJC, Mannaerts BMJL, Celingh Bennink HJT, Fauser BCJM, Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotropin releasing hormone antagonist ganirelix (Orgalutran/Antagon), *Fertility and Sterility*, 75:688, 2001
  83. Al-Inany H, Aboulghar M, GnRH antagonist in assisted reproduction: a cochrane review, *Human Reproduction*, 17:874, 2002
  84. Hernandez ER, Embryo implantation and GnRH antagonists, *Human Reproduction*, 15:1211, 2000
  85. Albano C, Riethmüller-Winzen H, Smits J, Van Steirteghem A, Camus M, Devroey P, Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *Fertility and Sterility*, 67:917, 1997
  86. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM, Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is >14 mm, *Fertility and Sterility*, 81:714, 2004
  87. M.F.G. Verberg<sup>1,5</sup>, N.S. Macklon<sup>1</sup>, G. Nargund<sup>2</sup>, R. Frydman<sup>3</sup>, P. Devroey<sup>4</sup>, F.J. Broekmans<sup>1</sup>, and B.C.J.M. Fauser<sup>1</sup> Mild ovarian stimulation for IVF
  88. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:236–242.
  89. Fauser BC, Devroey P. Why is the clinical acceptance of gonadotropin-releasing hormone antagonist cotreatment during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization so slow? *Fertil Steril* 2005; 83:1607–1611.
  90. Fauser BC, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18:71–106.

91. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC. The step-down principle in gonadotrophin treatment and the role of GnRH analogues. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:309–330.
92. Fauser BC, Devroey P, Yen SS, Gosden R, Crowley WF Jr, Baird DT, Bouchard P. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod* 1999;14:2681–2686.
93. Schipper I, Hop WC, Fauser BC. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration, rather than magnitude, of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1292–1298.
94. Macklon NS, Fauser BC. Regulation of follicle development and novel approaches to ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2000; 6:307–312.
95. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006; 27:170–207
96. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, Broekmans FJ, Passchier J, Te Velde ER, Macklon NS et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial randomized trial. *Lancet* 2007;369:743–749.
97. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, Macklon NS. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008a; 23:2050–2055.
98. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Macklon NS, Heijnen EMEW, Baart EB, Hohmann FP, Fauser BC, Broekmans. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF- a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008b;15:5–12.
99. B.J.C.M.Fauser et al *Hum Reprod* September 2007 22 2554 -2558
100. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22:980–988.
101. Katz-Jaffe MG, Trounson AO, Cram DS. Chromosome 21 mosaic human preimplantation embryos predominantly arise from diploid conceptions. *Fertil Steril* 2005;84:634–643.

102. Munne S, Magli C, Adler A, Wright G, de Boer K, Mortimer D, Tucker M, Cohen J, Gianaroli L. Treatment-related chromosome abnormalities in human embryos. *Hum Reprod* 1997;12:780–784.
103. Esther B Baart et al *Human Reproduction* 2007 22 (4)980-988
104. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustin S, Loumaye E, Fauser BC.
104. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4186–4192.
105. Beckers NG, Platteau P, Eijkemans MJ, Macklon NS, de Jong FH, Devroey P, Fauser BC. The early luteal phase administration of oestrogen and progesterone does not induce premature luteolysis in normo-ovulatory women. *Eur J Endocrinol* 2006;155:355–
106. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990; 53:870–874.
107. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:84–90.
108. Wittenberger MD, Gustofson RL, Armstrong A, Segars JH. A cost comparison of ‘Gonirelix Salvage’ protocol versus ‘Coasting’ strategy for patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Fertil Steril* 2005;84(Suppl. 1):S318.
109. Repokari L, Punamaki RL, Unkila-Kallio L, Vilska S, Poikkeus P, Sinkkonen J, Almqvist F, Tiitinen A, Tulppala M. Infertility treatment and marital relationships: a 1-year prospective study among successfully treated ART couples and their controls. *Hum Reprod* 2007;22:1481–1491.
110. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003;18:1234–1243.
111. Wang K, Li J, Zhang JX, Zhang L, Yu J, Jiang P. Psychological characteristics and marital quality of infertile women registered for in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection in China. *Fertil*

- 112.Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2002;77:505–510.
- 113.Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004;81:258–261. *ril* 2007;87:792–798.
- 114.de Klerk C, Heijnen EM, Macklon NS, Duivenvoorden HJ, Fauser BC, Passchier J, Hunfeld JA. The psychological impact of mild ovarian stimulation combined with single embryo transfer compared with conventional IVF. *Hum Reprod* 2006;21:721–727.
- 115.de Klerk C, Macklon NS, Heijnen EM, Eijkemans MJ, Fauser BC, Passchier J, Hunfeld JA. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Hum Reprod* 2007;22:2554–2558.
- 116.Yu Ng EH, Tang OS, Ho PC, The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme, *Human Reproduction*, 15:1937, 2000
- 117.Monitoring IVF cycles,625-629 In: *Textbook of Assisted Reproductive Techniques Laboratory and Clinical Perspectives* (Gardner DK, Weismann A, Howles CM, Shoham Z; eds) , 2nd ed, 2004, Taylor Francis, London
- 118.Gardner DK, Lane M, Calderon I, Leeton J, Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells, *Fertility and Sterility*, 65:349, 1996
- 119.Schoocraft WB, Surrey ES, Gardner DK, Embyo transfer: techniques and variables affecting success, *Fertility and Sterility*, 76:863, 2001
- 120.Pritts EA, Atwood AK, Luteal phase support in infertility treatment: a meta- analysis of the randomized trials, *Human Reproduction*, 17:2287,2002
- 121.Herman A, Ron-El R, Golan A, Raziel A, Soffer Y, Caspi E, Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization stimulated with gonadotropin-releasing hormone analogue and menotropins, *Fertility and Sterility*, 53:92, 1990
- 122.Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P, Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments, *Human Reproduction Update*, 6:139, 2000
- 123.Ludwig M, Diedrich K, Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF, *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica*, 80:452, 2001

- 124.Mochtar MH, Wely MV, Van der Veen F, Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/ embryo transfer cycles, Human Reproduction, 21:905, 2006
- 125.Schmidt KLT, Ziebe S, Popovic B, Lindhard A, Loft A, Andersen AN, Progesterone supplementation during early gestation after in vitro fertilization has no effect on the delivery rate, Fertility and Sterility, 75:337, 2001
- 126.Andersen AN, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Hojgaard A, Ziebe S, Hald F, Hauge B, Toft B, Progesterone supplementation during early gestation after IVF or ICSI has no effect on the delivery rate: a randomized controlled trial, Human Reproduction, 17:357, 2002
- 127.Jinekolojik İnfertilitede Transvaginal Sonografi, 913-929 In: Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik uygulamalar (Fleisher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R; eds), 5. baskı, 1996, A Simon and Schuster Company, Tennessee
- 128.Salam HN, Sadek SS, Ultrasound- guided embriyo transfer: a meta- analysis of randomized controlled trials, Fertility and Sterility, 80:1042, 2003
129. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive Technologies compared to the long protocol. Arch Gynecol Obstet 2001; 265:175-182.
130. Albano C, Felferbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomised phase III European study comparing the luteinising hormone releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. Human Reproduction 2000; 15(3):526-531.
131. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, et al. Tiloring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patient's needs in ovarian stimulation fro IVF: results of a prospective, randomized study. Human reproduction 2002; 17(11):2842-2845.
132. Lautradis et al. A modified gonadotrophin- releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. Fertility and Sterility 2004; 82(5):1446-1448.
- 133.Ovulasyon İndüksiyonu ; Doç. Dr. Namık Kemal DURU (GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Bşk.lığı) ANKARA

