



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**IVF-ICSI-ET SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ
İÇİN VERİLEN PROGESTERONUN İNTRAMUSKULER
VE İNTRAVAJİNAL KULLANIMININ GEBELİK
ORANLARINA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MEHMET MURAT İŞİKALAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. TURAN ÇETİN**

ADANA-2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**IVF-ICSI-ET SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ
İÇİN VERİLEN PROGESTERONUN İNTRAMUSKULER
VE İNTRAVAJİNAL KULLANIMININ GEBELİK
ORANLARINA ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MEHMET MURAT IŞIKALAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. TURAN ÇETİN**

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. F. Tuncay ÖZGÜNEN'e, Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŐ'a, Prof. Dr. M. Ali VARDAR'a, Prof. Dr. Cüneyt EVRÜKE'ye, Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, Prof. Dr. Cansun DEMİR'e, Yard. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ'e, Yard. Doç. Dr. İ. Ferhat ÜRÜNSAK'a, Yard. Doç. Dr. A. BarıŐ GÜZEL'e, Yard. Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, Uzm. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. M. Turan ÇETİN'e teşekkürlerimi sunarım.

IVF ünitesinde çalışan tüm arkadaşlarıma ve bulgularımın istatistiksel olarak değerlendirmesindeki yardımları için Dr. İlker İNAN'a, asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, anabilim dalımızda çalışan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca hiçbir zaman desteğini esirgemeyen eşim Nehir'e ve büyük fedakarlıklarla bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Murat IŞIKALAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnfertilite	4
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	4
2.2. Yardımla Üreme Teknikleri.....	5
2.2.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF).....	5
2.2.1.1. IVF Endikasyonları.....	6
2.2.1.2. IVF Sonuçlarını Etkileyen Prognostik Faktörler	9
2.2.1.3. IVF Kararı Verilen Hastalarda Yapılan Tetikler	13
2.3. IVF Siklusundaki Basamaklar	13
2.3.1. Kontrollü Overyan Stimulasyon	14
2.3.1.1. Klomifen Sitrat	14
2.3.1.2. Klomifen ve Ekzojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi.....	15
2.3.1.3. GnRH Agonistleri.....	15
2.3.1.4. GnRH Antagonisti Kullanımı	20
2.3.1.5. Naturel Protokol.....	22
2.3.2. Oosit Toplanması.....	23
2.3.3. Sperm Elde Edilmesi	23
2.3.4. Fertilizasyon.....	24
2.3.4.1. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI).....	25
2.3.5. Embriyo Transferi.....	26
2.3.6. Luteal Faz	26
2.3.6.1. Luteal Faz Desteği	30
3. MATERYAL VE METOD.....	34
3.1. Hasta Seçimi	34
3.2. Ovulasyon İndüksiyon Protokolü	34
3.3. Oosit Toplanması.....	35
3.4. ICSI İşlemi.....	35
3.5. Luteal Faz Desteği	36
3.6. Embriyo Transferi.....	36
3.7. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	44
6. KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnfertilite nedenleri	4
Tablo 2. Yardımla üreme teknikleri.....	5
Tablo 3. Dutch society of obstetrics an gynecology; IVF-ICSI endikasyonları	7
Tablo 4. IVF sonuçlarını etkileyen bazı prognostik faktörler	9
Tablo 5. Siklusun 3. günü hormonlarının değerlendirilmesi	10
Tablo 6. IVF sikluslarındaki basamaklar	14
Tablo 7. GnRH agonisti çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar	18
Tablo 8. GnRH antagonistlerin avantajları.....	21
Tablo 9. ICSI endikasyonları.....	25
Tablo 10. Luteal destek amaçlı intramuskuler ve vajinal progesteron alan grupların infertilite nedenleri	38
Tablo 11. Gruplar arası kadın, erkek yaşı ve infertilite süreleri	38
Tablo 12. Intramuskuler ve vajinal progesteron kullanan grupların karşılaştırılması.....	39
Tablo 13. Grupların gebelik oranları.....	40
Tablo 14. Grupların endometrial kalınlık ölçümleri	40
Tablo 15. Grupların progesteron düzeyleri	41
Tablo 16. Gebe kalan ve kalamayan gruptaki 12. gün progesteron düzeyleri	42

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. GnRH'ın peptid yapısı	15
Şekil 2. GnRH agonisti ile uzun protokol	19
Şekil 3. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller	19
Şekil 4. Over ve endometriumdaki siklik değişikliklerin şematik gösterimi. Progesteron: P	27
Şekil 5. Luteal faz desteğinde zamanlama	33
Şekil 6. Grup I ve Grup II'nin Beta hCG günündeki endometrium kalınlıkları	41
Şekil 7. Grup I ve Grup II'nin ET günündeki kanda progesteron düzeyleri	42
Şekil 8. Gebelik meydana gelen ve gelmeyen grupların 12.gün progesteron düzeyleri	43

KISALTMALAR

AMH	: Anti Müllerian Hormon
ART	: Assisted Reproductive Technology
E2	: Östradiol
EFORT	: Eksojen FSH Over Rezerv Testi
ET	: Embriyo Transferi
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GAST	: GnRH Analğu Stimulasyon Testi
GIFT	: Gamet Intrafallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH_a	: Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
hMG	: Human Menopozal Gonadotropin
ICSI-ET	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu-Embriyo Transferi
IUI	: İnter Uterin İnseminasyon
IVF	: İnter Vitro Fertilizasyon
KL	: Korpus Luteum
KOH	: Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon
LF	: Luteal Faz
LFD	: Luteal Faz Desteği
LH	: Luteinizan Hormon
MESA	: Mikroskopik Epididimal Sperm Aspirasyonu
OHSS	: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Oosit Pick Up
P	: Progesteron
PESA	: Perkutan Epididimal Sperm Aspirasyonu
PGT	: Preimplantasyon Genetik Tanı
POST	: Peritoneal Oosit ve Sperm Transferi
PZD	: Parsiyel Zona Disseksiyonu
rFSH	: Rekombinant FSH
SUZI	: Subzonal Sperm Enjeksiyonu

- TESE** : Testiküler Sperm Ekstraksiyonu ve Aspirasyonu
TET : Tubal Embriyo Transferi
YÜT : Yardımla Üreme Teknikleri
ZIFT : Zigot Intrafallopian Transfer

ÖZET

İn Vitro Fertilizasyon - Embriyo Transferi Sikluslarında Luteal Faz Desteğinde İntramusküler ve Vajinal Progesteron Kullanımının Gebelik Oranlarına Etkisi

Amaç: Gonadotropin releasing hormon analogları (GnRHa) kullanılarak kontrollü ovaryan hiperstimulasyon yapılan İn Vitro Fertilizasyon - Embriyo Transferi sikluslarında, luteal faz desteği için intramuskuler progesteron ve vajinal progesteron ile elde edilen gebelik oranlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kontrollü ovaryen hiperstimulasyon ile birlikte İn Vitro Fertilizasyon - İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu - Embriyo Transferi yapılan 66 hasta dahil edildi. Oosit toplanma gününden başlayarak 32 hastaya vajinal (günlük 90 mg jel) ve 34 hastaya intramuskuler progesteron (günlük 50 mg) verildi. İki grup arasında β -hCG pozitifliği (≥ 20 mIU/mL), klinik gebelik, canlı doğum ve implantasyon oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: İn Vitro Fertilizasyon - İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu ve Embriyo Transferi yapılan kadınlarda oosit toplanma günü başlanarak günde bir kez vajinal jel(90 mg) veya intramuskuler progesteron (50 mg) kullanılması ile benzer oranlarda β -hCG pozitifliği, klinik gebelik, implantasyon oranları ve canlı doğum oranları görülmüştür.

Sonuç: Luteal faz desteği olarak kullanılan vajinal progesteron desteği sonuçları ile intramuskuler progesteron desteği ile elde edilen sonuçlar benzer görüldü. Vajinal yolla progesteron desteğinin efektif ve hastalar tarafından daha kolay tolere edilebilen bir metod olması, luteal faz desteğinde vajinal yolun altın standart olmasını sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu - embriyo transferi siklusları, progesteron, luteal faz desteği

ABSTRACT

Comparison of Pregnancy Rates of Crinone and Intramuscular Progesterone for Luteal Support Following In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Cycles

Objective: This study aimed to compare pregnancy rates of intramuscular progesterone and vaginal progesterone for luteal phase support in 'in vitro fertilization' -intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles in which we perform controlled ovarian hyperstimulation with Gonadotropin-releasing hormone analogues.

Material and method: Sixty six patients undergoing in vitro fertilization - intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer with controlled ovarian hyperstimulation were included. Thirty two patients were supplemented with vaginal gel (90 mg daily) and thirty four patients with intramuscular progesterone 50 mg daily starting at the day of oosit retrieval. Positive β -hCG (≥ 20 mIU/mL) ,clinical pregnancy, live birth and implantation rates were compared among both these groups.

Results: Rates of positive β -hCG, clinical pregnancy, implantation and live birth are similar for each group.

Conclusion: the results of vaginal progesterone administration were similar to the results obtained after intramuscular progesterone. It can be said that luteal phase support though vaginal administration is an effective and tolerable method. Vaginal administration is gold standart for luteal phase support.

Key words: in vitro fertilization, intrastoplasmic sperm injection and embryo transfer, progesterone, luteal support

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, reproduktif yaş aralığındaki çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir.¹ İnfertilitenin başlıca nedenleri; erkek faktörü (% 35), tubal ve pelvik faktör (% 35) ve ovulatuvar disfonksiyon (% 15)'dur. Geriye kalan % 15'inde ise yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaz ve bu durum açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır.²⁻⁴ Nedeni açıklanamayan infertilite, normal reproduktif etkinlik dağılımının alt sınırını veya standart değerlendirme metotlarıyla tanısı konulamayan sperm veya oosit fonksiyon anormalliklerini; fertilizasyon, implantasyon veya preembriyonal gelişim bozukluklarını içermektedir. Açıklanamayan infertilitenin nedeni bilinmediğinden uygulanan tedaviler ampiriktir. Önerilen tedavi yöntemleri; klomifen sitrat veya gonadotropinlerle ovulasyon induksiyonu, intrauterin inseminasyon (IUI), kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) ile birlikte IVF ve diğer yardımla üreme teknikleridir (YÜT). Gerek doğal siklularda gerekse stimüle edilen siklularda başarılı bir gebelik, embriyo kalitesi ile endometrial gelişim arasındaki senkronizasyona bağlıdır.^{5,6} İmplantasyonun gerçekleşmesi için luteal dönemde fonksiyonel(reseptif) bir endometrium gereklidir. Bu endometrial hazırlık, proliferatif fazda başlar ve luteal faz boyunca devam eder. Ovulasyon sonrası, doğal bir siklustaki luteal faz, östradiol (E2) ve progesteron (P) sekrete eden korpus luteum (KL) formasyonu ile sonuçlanır.

Midluteal fazda KL yaklaşık 40 mg/gün progesteron salgılayarak normal bir endometriumun implantasyon için gerekli olan sekretuar transformasyonunun oluşmasında esas rolü oynar.⁷ Normal luteal faz gelişimi için; yeterli folikül gelişimi, granüloza ve teka hücrelerinin normal fonksiyonu, serum luteinizan hormon (LH) seviyesinin ani artışı ve ovulasyon sonrası pulsatil salınımı gereklidir.⁸ KL'un devamlılığı sürekli tonik LH sekresyonuna, LH sekresyonu da Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)'a bağımlıdır.⁹⁻¹¹ Gebelik meydana geldiğinde ise blastokist tarafından sekrete edilen human koryonik gonadotropin (hCG) LH benzeri etki göstererek luteoplasental geçiş gelişinceye kadar KL fonksiyonlarının devam etmesini sağlar.¹² Gebeliğin ilk 6-8 haftası, KL tarafından üretilen progesteron gebeliğin devamı için önemlidir. 6-8 hafta arasında KL'da progesteron sentezi azalmakta ve 8. haftadan

sonra sinsityotrofoblastlar major progesteron sentez yeri olmaktadır. Ovulasyon sonrası 6-10. günler, endometrial reseptivitenin geliştiği dönem; implantasyon aralığı olarak tanımlanmıştır.¹³ Doğal siklusların aksine, gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda, erken luteal fazda suprafizyolojik östradiol ve progesteron düzeyleri endometrial gelişimde öne kaymaya neden olur; böylece implantasyon döneminde embriyo ve endometrial gelişim arasında asenkronizasyon oluşur. Multifoliküler gelişim olan siklusların % 50'sinde erken luteal fazda öne kayma, % 57'sinde ise geç luteal fazda endometrial asenkroni gözlendiği bildirilmiştir.¹⁴ Bu da özellikle İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarında luteal faz defektine (LFD) neden olur. Luteal faz defekti olduğunda gelişen yetersiz progesteron stimölasyonu, endometrial reseptivitenin bozulmasına ve buna bağlı olarak azalmış implantasyon ve gebelik oranlarına neden olmaktadır. Buna karşın luteal faz progesteron ya da hCG ile desteklendiğinde, orta ve geç luteal faz endometrial histolojisinin düzeldiği elektron mikroskopisi ile ve immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir.¹⁵

Ovulasyon indüksiyonu tedavilerinin ilk dönemlerinde, GnRH agonistlerinin kullanılmadığı gonadotropinler ile yapılan KOH ve IUI sikluslarının % 20'sinde kısa luteal faz tespit edilmiştir.¹⁶ Normal ovulatuar olan kadınlarda ise kısa luteal fazın insidansı yaklaşık % 5 olarak tespit edilmiştir.¹⁷ İn vitro fertilizasyon sikluslarında, kullanılan GnRH agonistlerinin yaptığı hipofizer supresyon sonucu ortaya çıkan düşük LH seviyeleri, KL disfonksiyonuna yani kısa luteal faz ve düşük progesteron düzeylerine neden olmaktadır.^{10-12,18} İn vitro fertilizasyon sikluslarında GnRH agonistlerinin kullanımı son dozdan sonra bile, hipofizer LH sekresyonunun supresyonuna neden olur. Aslında IVF'te kullanılan hemen tüm stimölasyon protokollerinde, GnRH agonistleri kullanılmadığında bile, endometrial ve hormonal düzeyde luteal faz defekti ortaya çıkmaktadır. Çünkü multifoliküler gelişimde erken luteal faz sonrasında çok sayıda KL oluşumuna bağlı yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri, hipofiz üzerine negatif etki yaparak LH sekresyonunu inhibe etmektedir. Bu gözlemlerin ışığında ovaryen stimölasyon ve IUI sikluslarındaki multifoliküler yanıtın IVF sikluslarındaki süperovulasyona benzediği ve luteal fazdaki yüksek steroid ortamının, luteal yetmezlikten sorumlu olduğu düşünölmektedir. Dolayısıyla multifoliküler yanıtın elde edildiği, agonist ya da antagonistlerin kullanılmadığı gonadotropinli IUI sikluslarında da luteal faz desteği gerekmektedir.¹⁹

Kontrollü ovaryen stimülasyon ve IUI sikluslarında; luteal fazda düşük LH düzeylerini kompanse etmek amacıyla luteal faz, progesteron, progesteronla birlikte östrojen, hCG gibi hormonlar ile desteklenerek gebelik hızında artış sağlanmıştır.

Progesteron oral, intramuskuler, transvaginal, sublingual, nazal veya rektal yolla verilebilir, ama daha çok vajinal ve intramusküler yollar kullanılmaktadır. Mikronizasyonun progesteron absorpsiyonunu artırıcı etkisine rağmen oral alımdan sonra sistemik progesteron seviyeleri yeterli endometrial desteği sağlamak için düşük seyretmektedir. Oral verilen progesteronun karaciğerde aşırı metabolizasyonu nedeniyle sadece % 10'u dolaşıma katılır ve yüksek metabolit konsantrasyonları santral sinir sistemine sedatif etki gösterir. IVF sikluslarında, oral progesteron desteği vajinal veya intramuskuler yolla verilmesine göre daha az başarılıdır.^{20,21}

Progesteron intramusküler olarak ilk geçiş etkisi olmaksızın verilebilir. Bununla birlikte hastalar için konforlu bir metod değildir. Abse gelişimi, alerjik cevap gibi ciddi yan etkilere neden olabilir ve yan etkilerin geçmesi intramuskuler enjeksiyondaki yağın yarılanma süresinin uzun olmasına bağlı olarak haftalar sürebilir. Ayrıca, tek kullanımlık iğneler, iğne için personel ihtiyacı ve günlük enjeksiyonlar bu metodun diğer dezavantajlarıdır.

Vajinal yolla progesteron uygulamanın ağrısız olduğundan dolayı hasta tarafından daha kabul edilebilir olması, kullanışlı olması, kullanırken bir alet ya da özel bir öğrenme süreci gerektirmemesi, hepatik ilk geçiş etkisi olmaması gibi çeşitli avantajları vardır. Santral sinir sistemi etkisi yoktur ayrıca ilk uterin geçiş etkisi olarak bilinen lokal endometrial etki oluşturur. Crinone % 8 emulsiyon sisteminde 90 mg mikronize progesteron içeren biyoadeziv bir jeldir ve vajen mukozasına yapışacak şekilde oluşturulmuştur. Kontrollü ve destekli dağılım sağlar. Diğer preparatlara göre avantajları daha uzun süreli olması, daha düşük dozlarda etkili olması ve absorpsiyonunun hastalar arasında daha az değişkenlik göstermesidir.²² Yardımla üreme tekniklerinde luteal faz desteği efektiftir ve artmış gebelik oranları ile sonuçlanır. Ama progesteronun optimal verilme yolu henüz saptanmamıştır.²³ Bu retrospektif çalışmamızda IVF-ICSI ve ET'yi takiben luteal faz desteği sağlamak için günlük 50 mg intramusküler progesteron ile 90 mg vajinal progesteron jeli karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

Bir yıl boyunca, haftada en az 2-3 kez korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumu infertilite olarak tanımlanır. İnfertilite doğurgan yaş aralığının % 10-15'ini etkilemektedir. Bir siklusda gebe kalma olasılığına fekundabilite denir. Normal çiftlerin fekundabilitesi % 25'tir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır.²³ Bugünün şartlarında evlilik yaşının nispeten daha ileri olması, doğum kontrol seçeneklerinin artması, gebeliği ileri yaşlara erteleme isteği, provoke abortusun yasal olması gibi koşullar fertilitede azalmaya neden olmaktadır.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

Her toplumda infertilite nedenleri farklı olabilmektedir. Çiftlerin % 10-15'inde ise hiçbir neden izah edilememektedir(açıklanamayan infertilite). İnfertilite nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnfertilite nedenleri²⁴

İnfertilite Nedenleri	% değerleri
Erkek İnfertilitesi Nedenleri	
Nedeni açıklanamayan grup	31
Varikosel	16
Endokrin Hipogonadizm	9
Subklinik Enfeksiyonlar	8
İnmemiş Testis	7
Eretil disfonksiyon, hipospadias	6
İmmünolojik	4,5
Diğer çeşitli nedenler	18,5
İnfertilitenin Kadına Bağlı Nedenleri	
Tubal ve pelvik patoloji	40
Ovuluar disfonksiyon	40
Açıklanamayan infertilite	10
Nadir problemler	10

İnfertilite yakınması olan çiftlerde belirlenen nedene yönelik çeşitli ilaç tedavileri ya da cerrahi tedavi uygulanır. Bu girişimlerden sonuç alınamadığı takdirde, yardımla üreme teknikleri uygulanır.

2.2. Yardımla Üreme Teknikleri

İnfertil çiftlerin birçoğunda bu sorun hormon tedavisi, ameliyat ya da inseminasyon gibi yöntemlerle giderilirken bazılarında, ovum ve/veya spermatozoa sayısının artırılması ya da ovum ve spermatozoanın bir araya getirilmesi için düzenlenen daha ileri, özel tıbbi tekniklere başvurulması gerekebilir. Bunlar yardımla üreme teknikleri (ART: Assisted Reproductive Technology) olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Yardımla üreme teknikleri

İn Vitro fertilizasyon (IVF) Gamet Intrafallopian Transfer (GIFT) Zigot Intrafallopian Transfer (ZIFT) Tubal Embriyo Transferi (TET) Peritoneal Oosit ve Sperm Transferi (POST) Parsiyel Zona Disseksiyonu (PZD) Subzonal Sperm Enjeksiyonu (SUZI) İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT) Donör yumurta yada embriyo Taşıyıcı annelik

2.2.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)

İlk ve en yaygın yardımla üreme yöntemi in vitro fertilizasyondur, ancak gün geçtikçe teknolojik yöntemler sayıca artmaktadır. IVF-ET işlemi, gonadotropin ile yapılan kontrollü ovarian stimülasyonu, transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemini, laboratuvarında fertilizasyonu ve embriyoların transferini içerir. IVF yöntemiyle dünyaya gelen ilk bebek İngiltere’de 1978’de doğan Louise Brown’dur.²⁵

GIFT (Gamet Intrafallopian Transfer): İlk olarak 1984 yılında *Asch* tarafından tanımlanmıştır. IVF’deki gibi süperovulasyon indüklenir, hCG enjeksiyonu yapılır ve folliküller, laparoskopi veya minilaparotomi yolu ile aspire edilir.²⁶ Laparoskopi öncesinde semen toplanır ve kapasitasyon gerçekleştirilir. Oositler laboratuvarında tesbit edilir. Sperm, daha sonra oositlerle karıştırılır ve kateter içine çekilir. Sperm ve oositler, aynı zamanda kateter içinde bir hava kabarcığı ile ayrılabilir. Oositler ve sperm, daha sonra tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilerek, doğal fertilizasyon ve klivaj için imkan yaratılır. Bu teknik için her siklusta % 20-30 gebelik rapor edilmiştir. Uygulama sırasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo

gelişiminin invitro izlenmemesi ve yüksek ektopik gebelik riski nedeniyle fazla kullanılmamıştır. GİFT ile, dölllenme in vitro yerine in vivo ortamda olmaktadır. Bundan dolayı GİFT kişisel moral, geleneksel nedenlerden dolayı bazı çiftlerde IVF'e alternatif olabilir.^{27,28}

ZIFT (Zigot Intrafallopian Transfer): Zigotun tuba uterinalara laparoskopi yardımıyla transfer edilmesiyle gerçekleştirilen işlemdir.²⁹ Chen tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. ZİFT ve GİFT embriyo transferinin teknik olarak yapılamadığı durumlarda uygulanmaktadır. GİFT de dölllenme in vivo olurken ZİFT'de dölllenme in vitro olmaktadır. IVF'e göre ZİFT ve GİFT de ektopik gebelik riski daha fazladır. Çoğul gebelik oranları ise benzerdir.

TET (Tubal Embriyo Transferi): Laparoskopi yardımıyla fallop tüpüne bölünmeye başlamış embriyoların bırakılmasıdır.

POST (Peritoneal Oosit ve Sperm Transferi): Bu yöntemde oosit ve sperm pelvis boşluğuna bırakılır.

PZD (Parsiyel Zona Disseksiyonu): Bu yöntemde spermin oosite ulaşılabilmesi için zona pellicuda da spermin geçebileceği bir açıklık oluşturulur. Daha sonra oosit insemine edilir.^{30,31}

SUZI (Subzonal Sperm Enjeksiyonu): Spermilerin mikroenjeksiyon yöntemi ile subzonal bölgeye yerleştirilmesidir.^{30,31}

ICSI (Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu): Tek bir sperm çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilir.

2.2.1.1. IVF Endikasyonları

IVF tedavisi, önceki yıllarda cerrahi tedaviden fayda göremeyen tubal hasarı olan hastalar için planlanmıştır; ama artık günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaktadır (Tablo 3).

Prematur ovaryen yetmezlik problemi olan ve üreme çağını geçmiş kadınlarda, genç kadınlardan oosit bağıışı ile birlikte yüksek IVF başarısı mevcuttur. Over fonksiyonları normal olan ama fonksiyonel uterusu olmayan hastalarda (şiddetli intrauterin yapışıklık, müllerian anomali, histerektomize kadınlar gibi),veya gebeliğin önemli riskler getirebileceği medikal hastalığa sahip kadınlarda da taşıyıcı annelik uygulama amacıyla IVF uygulanabilir. IVF eşliğinde yapılacak PGT (Preimplantasyon

genetik tanı) işlemi, otozomal resesif veya seks geçişli genetik hastalıklarda veya dengeli kromozomal translokasyonlarda etkilenmiş bir çocuğun doğmasını engelleyecektir. İlerlemiş kadın yaşı, tekrarlayıcı abortusları, tekrarlayıcı IVF başarısızlığı olan kadınlarda IVF sırasında PGT yapılması anöploid embiyoların dışlanması için giderek daha fazla ilgi çekmektedir.³²

Tablo 3. Dutch society of obstetrics an gynecology; IVF-ICSI endikasyonları³³

TUBAL FAKTÖR İNFERTİLİTESİ
Tubal cerrahi gerçekçi bir alternatif değilse Tubal oklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması veya tubal cerrahiden sonra 2 yıl veya daha fazla zaman geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa IVF denenebilir. Kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir.
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE
3 yılı aşkın infertilite varsa, kadın yaşı 36'dan fazla ise IVF-ICSI uygulanabilir.
ERKEK FAKTÖRÜ
Total Motil sperm sayısı (TMS)< 1 milyon ise ICSI TMS>1 ve <10 milyon ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir. TMS>10 milyon ise açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.
ENDOMETRİOZİS
Hafif orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir. Ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.
SERVİKAL FAKTÖR-İMMÜNOLOJİK İNFERTİLİTE
2 yılı aşkın infertilite olgularında IVF uygulanabilir. Bayan yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir.
HORMONAL BOZUKLUKLAR
Anovulatuvar siklusu olanlarda 12 siklus ovulasyon indüksiyonu denenmiş ama başarısız olunmuşsa IVF uygulanabilir.

Tubal Faktör İnfertilitesi: Distal tubal hastalıkta; hafif hasar veya minimal peritubal yapışıklık varlığında hastanın yaşı genç ise cerrahi denenebilir ancak ciddi hasar varlığında mutlaka yardımcı üreme teknikleri uygulanmalıdır.³⁴ Yaşı ileri olan olgularda ve tekrarlayan distal tubal tıkanıklığı olanlarda hastalığın şiddetinden bağımsız olarak yardımcı üreme tekniği tercih edilmelidir. Bazı şiddetli tubal hastalığı olan kadınlar IVF öncesi cerrahiden fayda görebilirler. Uterin kavite ile bağlantılı olan hidrosalpenks varlığında IVF başarısı nerdeyse yarı yarıya azalır.³⁵ Bunun nedeni olarak hidrosalpenks sıvısının inflamatuvar karakterde olması ve endometriuma toksik etki göstermesi öne sürülür. Hidrosalpenks sıvısının fare deneylerinde embrotoksik etkili olduğu gösterilmişse de, insanlar üzerinde bu etkisi kanıtlanamamıştır.³⁶ IVF öncesi yapılan tubal blokajın başarı şansını arttırdığı görülmüştür.³⁷ Tubal cerrahi (salpenjektomi, proksimal tubal oklüzyon yada hidrosalpenks sıvısının aspirasyonu) sonrası 6-12 ay geçmesine rağmen gebelik elde edilmezse, IVF-ICSI denemelidir.

Hem proksimal hem de distal tubal hasar varsa cerrahi başarısı çok düşük olacağından IVF-ICSI en uygun yöntemdir.

Açıklanamayan İnfertilite: Açıklanamayan infertilite de 3-4 kez IUI tedavisi denenebilir. Gebelik oluşmazsa IVF-ICSI yöntemine geçilir. İleri kadın yaşında özellikle 38 yaş üzeri hastalarda IUI denenmeden direk IVF-ICSI yapılabilir.³⁸

Erkek Faktörü: Erkek faktörü olan erkeklerin % 75'inden fazlası teşhis edilebilir gruptur. Günümüzde bu hastaların çok büyük bir kısmı yardımcı üreme teknikleriyle tedavi edilebilmektedir.³⁸⁻⁴⁰ Total motil sperm sayısı 5 milyonun altında ise IVF-ICSI uygulanmalıdır. Total motil sperm sayısı 3 milyonun altında ise, ciddi oligoastenospermi veya teratospermi mevcutsa ICSI uygulanmalıdır. Azospermik hastalardan da testislerden sperm elde edilerek ICSI yapılabilir. Total sperm sayısı 10 milyondan fazla ise intra uterin inseminasyonda iyi sonuçlar alınmaktadır. Ortalama 3-4 siklus IUI uygulamasına rağmen gebelik elde edilmemiş veya ileri bayan yaşı varsa IVF-ICSI uygulanmalıdır.

Endometriyozis: Endometriyozis, multifaktoriyel etyolojisi olan ve hastalarda ciddi infertilite riski oluşturan bir hastalıktır. Hafif endometriyozis varlığında tedavi seçenekleri bekleme tedavisi, cerrahi tedavi, ovulasyon indüksiyonu + IUI (İntra Uterin İnseminasyon), ve IVF olabilir. İleri evre endometriyozisde tedavi seçeneği cerrahi tedavi ve IVF'i içerir. Ama tedavi ne olursa olsun, hastaların yarısı tedavi sonrası infertil kalmaya devam edeceklerdir.⁴¹ IVF ve cerrahiye karşılaştıran randomize klinik çalışma bulunmamaktadır ve endometriyozisli hastalarda IVF öncesi cerrahi tedavi denenmesi konusu otörler arasında farklı görüşlere neden olmaktadır.

Adamson ve Pasta'nın 579 Endometriyozis-İnfertiliteli kadında yürüttüğü prospektif kohort analiz çalışması ile Hughes ve arkadaşlarının yaptığı 25 çalışmanın meta-analiz sonuçlarının birlikte değerlendirildiği ve amacı cerrahi tedavinin endometriyozis-infertilite olgularındaki etkinliğinin araştırılması olan çalışma sonuçlarında Evre I-II endometriyozisli kadınlarda cerrahi tedavinin medikal tedavi uygulanması ya da hiç tedavi uygulanmamasına göre daha etkin bir yöntem olduğu kabul edilmiştir. Evre I, II olgularının laparoskopi ve laparotomi ile tedavileri arasında gebelik hızları açısından bir fark saptanmamıştır.⁴² Evre I-II endometriyozis- infertilite olgularında laparoskopik cerrahinin yeri ile ilgili 1997 EndoCAN (Kanada çalışması) ve 1999 İtalyan çalışma grubu çalışmaları da konuyu tartışmaya açmıştır.^{43,44,45} Warcoux S

ve ark yürütülen EndoCAN çalışma sonucunda laparoskopik cerrahi uygulanan ve 36 hafta süre ile takip olunan olgularda % 13'lük mutlak bir gebelik oranı artışı saptamıştır. Bu bağlantıda kabul olunan görüş: “İnfertilite tetkiki sırasında Evre I- II endometriosisi bulunan olguların var olan lezyonlarına laparoskopik olarak rezeksiyon/ablasyon uygulanmalıdır” şeklindedir.

İtalyan çalışmasında ise erken Evre I-II endometriosis olgularının laparoskopik tedavisi sonucunda kontrol olgulara göre gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Cerrahi sonrası hastanın yaşı, cerrahi başarısı ve fertilitayı etkileyen ek faktör olup olmamasına göre IVF-ICSI uygulanabilir.

2.2.1.2. IVF Sonuçlarını Etkileyen Prognostik Faktörler

İVF ile ilgili başarı oranları birçok faktöre bağlıdır. Tanı yöntemlerinde teknolojik ilerlemelere rağmen, bu faktörlerin birçoğu henüz bilinmemektedir. Bir IVF siklusuna başlamadan önce hastanın yaşı, over rezervi ve önceki üreme performansı göz önüne alınmalıdır. Normal over kapasitesine sahip genç kadınlarda gebelik şansı, yaşlı ve kapasitesi daha düşük olanlara göre daha yüksektir. Daha önceden en az bir canlı doğumu olanlar nulliparlara göre daha şanslıdır. IVF sonuçlarından elde edilen çalışmalar ile yapılan meta analize göre endometriozisi olan kadınlarda başarı oranı tubal faktörü olanlara göre daha düşüktür.⁴⁶ Ancak ulusal ART yıllık başarılarından elde edilen ulusal raporlara göre azalmış over kapasitesi hariç diğer infertilite tanılarının ve sebeplerinin IVF başarı şansı üzerine etkisi yoktur.⁴⁷ Sigara içen tüm kadınlarda sigara içimi IVF öncesi kesilmelidir; sigara içiminin başarı şansını neredeyse yarı yarıya azalttığı bilinmektedir (Tablo 4).^{48,49}

Tablo 4. IVF sonuçlarını etkileyen bazı prognostik faktörler

Yaş
Over rezervi
Önceki Üreme performansı
İnfertilite nedeni
Sigara İçimi

Over Rezervinin Değerlendirilmesi: Halen tüm dünyada over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılamamıştır. En güvenilir parametrenin ne

olduğu konusunda tartışmalar ve karşıt çalışmalar mevcuttur. Kullanılan bazı parametreler şunlardır:

- **Yaş:** Over rezervi yaşla doğrudan ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 25 yaşın altında gebe kalamayan hastaların oranı % 6 iken bu oranın 36-40 yaşındaki popülasyonda % 43'e çıktığı gösterilmiştir.⁵⁰

- **Bazal folikül stimulan hormon (FSH) ve östradiol (E2):** Siklusun 2. ve 4. günleri arasında ölçülen, over rezervinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yoldur. FSH seviyesini yorumlamak için E2 seviyesi önemlidir. Zira, yükselmiş E2 negatif feed back ile FSH seviyesinin normal sınırlara gerilemesine neden olabilir. FSH seviyesinin 10 mIU/mL üzerinde veya E2 seviyesinin 70 pg/mL üzerinde olması over rezervinin azaldığını düşündürür. FSH ve E2 seviyeleri sikluslarda değişiklik gösterebilir (Tablo 3). Toner ve arkadaşlarının 1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmada gebelik ve siklus iptal oranlarını belirlemede bazal FSH değerinin yaştan daha değerli bir prediktor olduğu gösterilmiştir.⁵¹

Tablo 5. Siklusun 3. günü hormonlarının değerlendirilmesi

FSH seviyesi	E2 seviyesi	Over rezervi (mIU/mL) (pg/mL)
> 10	< 70	Azalmış
> 10	> 70	Azalmış
2-10	> 70	Azalmış
2-10	< 70	Normal

- **Klomifen sitrat uyarı testi:** Siklusun endokrin dinamiğinin gösterilmesinde yardımcı sensitif ve provakatif testtir. Test klomifen sitrat ile tedaviden önce ve sonra bazal ve uyarılmış durumları göstermektedir. Siklusun 3. günü FSH ölçümü yapılır. Siklusun 5-9. günlerinde 100 mg/gün klomifen sitrat verilir. Siklusun 10. günü FSH ölçümü yapılır. Siklusun 10. günü FSH >12 mIU/ml ya da siklusun 3. günü ve 10. günü FSH değerlerinin toplamı >26 mIU/ml ise anormal cevap kabul edilir.⁵² Klomifen sitrat testinde yaşlanan veya azalmış overyan kapasiteli kadınlardaki daha küçük folliküllerin daha az inhibin B ve östradiol ürettiğini, bu durumun klomifenin indüklediği hipofiz FSH salınımında negatif inhibisyonun daha az olmasına neden olduğu gösterilmiştir.⁵³ Artmış 3. gün FSH seviyesi veya anormal klomifen sitrat testi yaştan bağımsız olarak IVF başarısı için kötü prognostik faktördür.⁵⁴⁻⁵⁹

- **Antral folikül sayısı:** Siklusun 3. günü transvajinal ultrasonografi ile bakılır ve antral folikül sayısı tespit edilir. Antral folikülün tanımı standardize edilememiştir. Bazı araştırmacılar antral folikülü 2-5 mm arasında değerlendirirlerken, bazıları 10 mm çapa kadar olan değerleri kabul etmektedirler. Hendriks ve arkadaşlarının yayınladığı bir meta analiz, over yanıtını öngörmeye antral folikül sayısının 3. gün bakılan FSH değerinden daha üstün olduğunu göstermektedir.⁶⁰ Her iki overde toplam 4-6'nın altındaki antral folikül sayısı over rezervinin düşük olduğunu göstermektedir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada iki overdeki toplam antral folikül sayısının ≥ 11 olması canlı doğum için güçlü bir prediktif değer olarak saptanmıştır.⁶¹

- **Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT):** Franchin ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bu testte, siklusun 3. günü FSH ve E2 düzeylerine bakılarak hastaya tek doz 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Siklusun 4. günü E2 düzeyinin 30 pg/mL nin üzerinde ve FSH düzeyinin 11 mIU/mL'nin altında olması over rezervinin normal olduğunu düşündürür.⁶² Ancak bu test klinik yaklaşımda yaygın olarak kullanılmamaktadır.

- **GnRH analogu stimülasyon testi (GAST):** 2. veya 3. gün verilen GnRH analoguna cevaben östradioldeki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir.⁶³

- **İnhibin-B:** Laboratuvarların kendi sınırlarına bağlı olarak siklusun 3. gün incelemesinde inhibin B düzeyi 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda düşük gebelik oranları ve yüksek iptal riskinin olduğu gösterilmiştir.

- **Antimülleryan hormon (AMH):** Temel çalışmalar AMH'un foliküler hormon yapımında etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada AMH değeri ile elde edilen oosit sayısı arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ Serum AMH seviyesi, laboratuvar cut offlarına göre değişmektedir. Siklusun herhangi bir anında ölçülen 0,1-0,3 ng/mL nin altındaki değerler düşük over rezervini gösterirken, 2,7 ng/mL'nin üzerindeki değerlerde daha yüksek implantasyon ve gebelik oranları bildirilmiştir.⁶⁷

Ovaryen stimülasyona zayıf cevap veren hastaların, progresif rezerv azalması ile fertilitenin tamamen kaybolması arasındaki geçiş döneminde yer alan hastalar olduğu düşünülmektedir. Foliküler azalmanın başladığı dönemde, henüz menstruel düzensizlikler oluşmadan önce, FSH seviyesi artmaya başlar. LH konsantrasyonu ise değişmez. Bu monotropik yükselişin nedeni, foliküllerdeki azalmaya bağlı ovaryen

hormonların ve inhibin-B'nin azalması ve hipofizer FSH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun yeterince gerçekleşmemesi ile açıklanabilir. FSH konsantrasyonundaki artışla birlikte, hatta daha öncesinde dolaşımında foliküler faz inhibin-B seviyeleri de azalmaktadır.⁶⁸ Daha sonra luteal faz inhibin-A seviyeleri düşer. İki inhibin de selektif olarak hipofizer FSH salınımını inhibe eden peptidler olduğundan folikül havuzundan salınan inhibin azaldıkça, özellikle erken foliküler fazda, FSH konsantrasyonu artar. İnhibin üretimindeki azalma, azalan folikül sayısını veya kalan foliküllerin azalan fonksiyonel kapasitesini gösterir. Hipofizer FSH salınımını tetikleyen aktivinler, ovaryen rezerv üzerinde etkili diğer peptidlerdir. Yaşı ilerleyen kadınlarda aktivin-A'nın arttığı gösterilmiştir. Ancak menopozda, artan FSH seviyeleri üzerine ne derece etkili olduğu bilinmemektedir.⁶⁹ Ovaryen steroid hormonların ise rezerv üzerine herhangi bir etkisi yoktur. FSH konsantrasyonundaki artış, E2 seviyeleri düşmeden çok önceki senelerde gerçekleşir ve yaşlanan kadınlarda foliküler faz E2 seviyesi, genç kadınlarla aynı hatta daha yüksektir. Luteal faz progesteron düzeyleri de yaşlı ve genç hastalarda hemen hemen benzerdir. Yaş ve FSH seviyesi arttıkça, foliküler faz kısalır, LH seviyesi ve luteal faz süresi ise değişmez. Sikluslar düzenli olsa da, siklus uzunluğu ve siklus variabilitesi azalmıştır.⁷⁰ FSH arttıkça ve foliküler faz kıaldıkça E2 seviyeleri daha erken artmaya baslar. FSH artışı foliküler gelişimin daha hızlı ve erken olmasına neden olur. Folikülün erken dönemde iyi gelişmesi ve dominant folikülün erken seçimi, E2 seviyesinde akut artışlara neden olur.⁷¹

Sonuç olarak, menstruel siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişimler, progresif foliküler azalmadan kaynaklanmaktadır ve bunun sonucunda ovaryen rezervde ve erken foliküler fazda, TV USG ile saptanan antral folikül sayısında azalma gözlenmektedir. İlerleyen yaşla birlikte, foliküllerin gonadotropin stimülasyonuna duyarlılığı progresif olarak azalır ve dolayısıyla bu hastalarda multiple foliküler gelişimi sağlamak için kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi artar. Siklusları devam eden ileri yaştaki kadınlar da gençler kadar düzenli hatta daha sık ovule olurlar. Artan FSH değerleri ile gonadotropin uyarısına karşı azalan sensitiviteyi kompanse ederler. Yaşlanan kadınlarda preovulatar foliküller daha erken yola koyulmasına rağmen normal hızda gelişir ve normal boyuta ulaşır.

Foliküler sıvı karakteristikleri de bu foliküllerin sağlıklı olduklarını göstermektedir. Bütün bu olumlu verilere rağmen reproduktif yaşlanmaya bağlı

fertilitenin azalmasının nedeni, progresif foliküler azalma ve oositlerdeki yaşa bağlı anomali riskindeki artıştır.⁷²

2.2.1.3. IVF Kararı Verilen Hastalarda Yapılan Tetikler

Enfeksiyöz hastalıkların taraması: Farkedilmemiş klamidya enfeksiyonları IVF başarısını azaltabilir ya da gebe kalınan siklusda spontan düşük riskini arttırabilir. Bu nedenle klamidya enfeksiyonunu saptamak için rutin tarama yapılmalıdır.⁷³⁻⁷⁵ HIV, hepatit B,hepatit C enfeksiyonu açısından her iki partnerin rutin taranmaları önerilmektedir. Tıbbi ve laboratuvar ekibin korunması açısından olduğu kadar, IVF sonucu elde edilecek fetusun korunması açısından da önemlidir. Ayrıca dondurulmuş embriyolar arasında çapraz kontaminasyon olmaması da alınacak antienfeksiyöz önlemlere bağlıdır.

Transfer testi (deneme embriyo transferi): Transfer testi uterus kavite derinliğini, başarılı ve atravmatik embriyo transferini saptamak için uygulanır. Gözlemlenen bulgular hasta dosyasına mutlaka kaydedilmelidir. Deneme embriyo transferlerinin zor embriyo transferi sıklığını azaltarak IVF başarısını artırdığı randomize ve kontrollü çalışmadan elde edilen sonuçlar ile gösterilmiştir.⁷⁶

Uterusun değerlendirilmesi: Endometrial polipler veya submüköz myomların mekanik ya da biyokimyasal yollarla implantasyonu etkileyerek gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkileri olabilir. Bu nedenle uterin kavite IVF öncesi çok iyi değerlendirilmelidir. Yaklaşık 6 ay önce yapılan normal bir histerosalpingografi varsa yeterlidir. Eğer uterin kavite daha önce hiç değerlendirilmemiş ise ya da daha önceden değerlendirilmiş ve şüpheli bir uterin patoloji söz konusu ise sonohisterografi veya ofis histeroskopi yapılması gerekir.

2.3. IVF Siklusundaki Basamaklar

IVF siklusu sırasıyla kontrollü ovaryen hiperstimulasyon, oosit toplanması, sperm elde edilmesi, fertilizasyon, embriyo transferi, sonrasında luteal faz desteği ve implantasyon aşamalarından oluşmaktadır.

Tablo 6. IVF sikluslarındaki basamaklar

- | |
|--|
| 1. Kontrollü Ovaryen Stimulasyon (KOS) |
| 2. Oosit aspirasyonu (OPU) |
| 3. Sperm elde edilmesi |
| 4. Fertilizasyon |
| 5. Embriyo Transferi |
| 6. Luteal Faz Desteği |
| 7. İmplantasyon |

2.3.1. Kontrollü Ovaryen Stimulasyon

Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (COH veya KOH) yerine Kontrollü ovarian stimülasyon (COS) terimini kullanmak daha uygun olacaktır. COS, birçok fertilize olma yeteneğinde sağlıklı oosit oluşturabildiğinden dolayı, IVF-ET'nin başarısında anahtar faktör olduğu düşünülür.

Ovulasyon indüksiyon protokolleri iki ana sebepten dolayı geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi; anovulatuvar ya da ovaryen fonksiyonu bozuk olan kadınlarda monofolikül geliştirmektir. İkinci sebep ise; IVF tedavisi için multifolikül geliştirmektir. Öncelikle her grup için farklı protokoller seçilmektedir. Seçilen protokollerin minimal yan etkisi olmalıdır. Ana amaç tek sağlıklı çocuk elde etmektir.

Ovaryen stimülasyonda antiöstrojenikler (klomifen sitrat, tamoksifen sitrat), aromataz inhibitörleri, gonadotropinler, klomifen sitrat + gonadotropinler, GnRH agonistleri ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı kombine protokoller uygulanmaktadır.

2.3.1.1. Klomifen Sitrat

IVF tedavisinde Klomifen sitratın tek ilaç olarak kullanılması nadirdir. Klomifen sitrat tedavisi siklusun 3-5. günlerinden itibaren 5-7 gün süreyle günlük 50-150 mg olarak uygulanabilir. Normal şartlar altında klomifen sitrat 2 ya da daha fazla follikül geliştirir. Folliküller, uyarılmamış siklulara göre daha büyük, ekzojen gonadotropinlere göre ise biraz daha küçüktür. Klomifen sitrat sikluslarında siklus iptal oranları doğal sikludan daha düşüktür. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve gebelik oranları ise daha yüksektir. Doğal sikluslarda olduğu gibi, eksojen hCG enjeksiyonu follikül belli bir olgunluğa ulaşınca yapılacaktır. Klomifen ile uyarılmış sikluslar ve doğal IVF sikluslarında ki sonuçları karşılaştıran bazı randomize klinik deneylerde klomifen sitrat tedavisinin endometrium üzerine anlamlı bir yan etkisi saptanmamıştır.⁸¹ Başka bazı çalışmalarda ise endometrial kalınlık klomifen sitrat kullanan kadınlarda geç

proliferatif fazda belirgin olarak daha ince iken, midsekretuar fazda fark saptanmamıştır.⁸² Klomifen sitratın endometrium üzerindeki anti-östrojenik etkisini azaltmak için klomifen sitratın siklusun daha erken dönemlerinde verilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada hCG günü bakılan endometrial kalınlık siklusun 1.günü klomifen sitrat verilen hastalarda, 5. günü verilen hastalara göre daha kalın ölçülmüştür. Aynı çalışmada 1. gün ve 5. gün verilen sikluslar arasında foliküler gelişim açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁸³

2.3.1.2. Klomifen ve Ekzojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi

Klomifen ve ekzojen gonadotropin ile yapılan ardışık tedavi tek başına yapılan klomifen tedavisine göre daha başarılıdır. Klomifen sitratın, Human menopozal gonadotropin (hMG) ve FSH ile birlikte kullanılmasıyla daha fazla sayıda follikül gelişimi sağlanır. Bu tedavi rejiminde tek başına klomifen sitrat tedavisine oranla daha fazla sayıda embriyo elde edilmektedir.⁷⁷ Siklus takibi için seri ultrasonografik ölçümler ve günlük östradiol ölçümleri yapılabilir. Erken LH yükselmeleri tek başına klomifen sitrat kullanılmasına göre daha azdır. Tedavi rejimine GnRH antagonisti eklenmesi azda olsa erken LH salınımı riskini azaltsa da maliyeti artırdığı için kullanılması tartışmalıdır.^{84,85} 18 mm'lik en az bir follikül elde edildiğinde intramusküler hCG uygulanır. Oosit toplama işlemi 34-36 saat sonra yapılır. Uzun protokole göre daha az oosit toplanmış ve daha az embriyo elde edilmiş olsa da gebelik oranları çok düşük değildir ve ovarian hiperstimülasyon riski daha azdır.

2.3.1.3. GnRH Agonistleri

GnRH hipotalamustaki nöronlardan pulsatil olarak salgılanarak hipofizdeki reseptörlere bağlanmakta ve intermittan FSH ve LH salgılanmasına neden olmaktadır. Her iki gonadotropin de sistemik dolaşıma karışarak gamatogenesis ve steroidogenesisi regüle etmektedir. Gonadotropinlerin normal sekresyonları GnRH'nın pulsatil olarak salgılanmasına bağlıdır. Endojen GnRH 10 aminoasitli bir dekaeptittir (Şekil 1).



Şekil 1. GnRH'nın peptid yapısı

Dekapeptitte bulunan aminoasitlerin 6. ve 10. pozisyonda yer değiştirmeleri ile GnRH agonistleri elde edilmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalarda tekrarlayan in vivo kullanımın gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak gonadotropinlerde alev (flare-up) etkisi olarak adlandırılan bir yükselmeye neden olur. Bunun ardından tedavinin asıl amacı olan LH ve FSH sekresyonunda uzamış supresyona yol açar.⁸⁶ GnRH agonistleri FSH seviyelerinde daha az olmak üzere LH düzeylerinde ileri derecede bir azalma meydana getirir,folliküler gelişimi durdurur. Overin istirahatte olduğu dönemde gonadotropinlere başlanır. GnRH analoğu kullanılan sikluslarda toplanan yumurta sayısı ve elde edilen gebelik oranı tek başına gonadotropin verilen siklusa göre daha yüksektir.^{87,88} GnRH agonistleri kullanıma girmeden önce, IVF programlarında erken LH pikine bağlı siklus iptal oranları % 20'ler civarında iken, agonistlerin kullanıma girmesiyle birlikte bu oran % 2'lere duşmuştur.⁸⁹⁻⁹¹ Bunu hipofizdeki gonadotrop hucreslerdeki GnRH reseptörlerini down regule ve desensitize edip, erken LH pikini önleyerek yapmaktadır. Uzun, kısa ve ultrakısa gibi tedavi protokolleri vardır. İçlerinde en etkili olanı, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonundan önce hipofiz desensitizasyonunun gerçekleştiği uzun protokol'dur. Fakat hipoestrojenik yan etkiler, yeterli stimulasyon için kullanılan FSH veya HMG ampul sayısında artışa yol aması, bazen bir sonraki gonadotropin tedavisine karşı bir duyarsızlığa sebep olup ihtiyaç duyulan gonadotropin dozunu ve maliyeti artırmaları gibi dezavantajları vardır.⁹² Yine de GnRH agonistlerinin dezavantajlarına göre avantajları daha çok olduğundan son zamanlarda en çok tercih edilen yöntemdir.

GnRH Agonistleri ile Uzun (Long) Protokoller: Uzun GnRH agonisti (GnRHa) sikluslarda, GnRH agonist tedavisi midluteal aşamada, yani ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra ya da adetın 21. gününde başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropin seviyeleri duşuktur ve agonistlerin sahip olduğu alev (flare) etkileri yeni bir folliküler gelişimi uyarmak anlamında en düşük seviyededir.⁹³ En çok kullanılan GnRH agonistleri; triptorelin asetat (subkutan), löprolid asetat (cilt altı enjeksiyon) ve intranasal olarak uygulanan nafarelin asetatdır. Buserelin (ciltaltı veya intranasal uygulama)'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun GnRHa protokolde löprolid adet başlayıncaya kadar veya gonadotropin enjeksiyonuna kadar 1,0 mg ile tedavi başlanır. Bundan sonra 0,5 mg'a düşülür ve hCG enjeksiyonuna kadar devam edilir. Nafarelin için ise başlama dozu tipik olarak günde 2 kez 400 üg kadardır ve gonadotropin

başladığında 200 µg'a düşer. Tek sefer uygulanan uzun etkili GnRH agonisti tedavileri de (Goserelin, löprolid) uygun yaklaşımlardır; ancak gonadotropin indüksiyonu için kullanılan doz ve süre günlük enjeksiyonlara göre daha fazladır.⁹⁴ Kötü over kapasitesi olduğu bilinen hastalarda aşırı hipofiz baskılanmasına yol açmamak için dozu düşürmek veya agonist tedavisinin erken dönemlerinde (gonadotropin uyarısının 5 gününde) tamamen kesmek verilecek over cevabında düzelmeye yol açar ve tüm sonuçlarda düzelmeyi sağlayabilir.⁹⁵⁻⁹⁷ Hastaya önerilen dozda GnRH agonisti başladıktan sonra adet 2-4. günleri arasında serum östradiol (E2) tayini ve transvajinal ultrasonografik muayenesi yapılır. 14 gün agonist kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamazsa, GnRH-a kullanım süresi 5-7 günlük sürelerle E2 değeri 50 pg/mL'nin altına düşünceye kadar uzatılabilir veya agonist dozu arttırılabilir. Daha sonra agoniste ara verilmeden supresyonun kontrolü için ultrasonografik inceleme ile birlikte östradiol (E2) seviyeleri kontrol edilir. USG de 10 mm den büyük folikül olmaması ve 60 pg/mL altındaki E2 değerleri down regulasyonun tanımlanması için yeterlidir. Endometriumun 5 mm'den ince olması ve kanamanın başlaması down regulasyonu teyit eden ilave bulgulardır. Supresyon kontrolüne gelen hastalarda agonistin alevlendirici etkisi sonucu oluşan basit folikül kistleri gözlenebilir. Çapı 3 cm'in altındaki kistlerde herhangi bir girişim uygulamadan, E2 baskılanmış ise ovulasyon indüksiyonuna başlanabilir. 3 cm'den büyük kistlerde ise 7-10 günlük agonist süresinin uzatılmasına rağmen küçülme sağlanamazsa, vajinal yolla aspire edilerek overde yer kaplayan lezyon etkisi yok edilebilir. Down regulasyonun gözleendiği olgularda KOH uygulamasına başlanabilir.

Flare etki ile 5 den fazla kist gelişirse, flare etkinin baskılanması için;

- Agonist süresi uzatılarak kistlerin gerilemesi beklenebilir.

- 5000-10.000 IU hCG ile kistlerin luteinizasyonunu takiben agoniste devam edilerek 1-2 hafta sonra induksiyona başlanabilir.

- Agonist kesilerek daha sonraki bir siklusa tekrar deneme yapılabilir.

Hipofizer baskılanma saptanmış ise hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, antral folikül seviyesi ve önceki ovulasyon indüksiyonda verdiği optimum cevaba göre bireysel gonadotropin dozu ile uyarım yapmaya başlanır.

Genel olarak başlangıç dozu 150 ve 300 IU üriner FSH (uFSH), rekombinat FSH (rFSH) veya üriner menotropin (hMG) uygulanır.

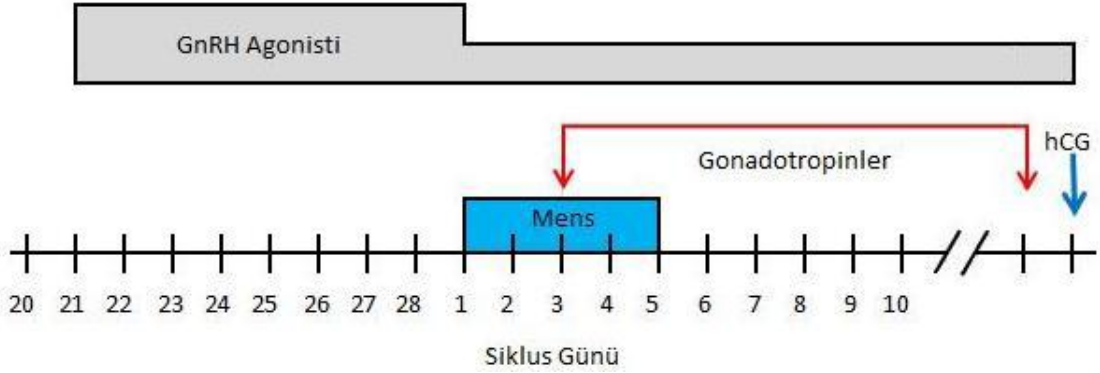
İndüksiyon şemasında step up ya da daha çok kullanılan step down yöntemi uygulanır. İlk indüksiyona başlanmasından 3-5 gün sonra yapılan serum E2 ve follikülometreden sonra hastanın verdiği cevaba göre 1-3 gün aralarla monitörizasyona devam edilir. Çoğu kadın 7-12 günlük bir uyarı dönemi gerektirir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında follikül elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16 mm arasında olabilir.

Tipik olarak, stimülasyon sırasında endometrial kalınlık izlenmelidir. Birçok çalışmada endometrial kalınlığın ART sikluslarında prognostik önemi tartışmalıdır. Bir çoğunda en iyi sonuç endometrial kalınlık 8-9 mm arasında iken veya trilaminar görünüm saptandığında alınmaktadır. hCG günü transvajinal ultrasonografi ile ölçülen kalınlık 6-7 mm altında ise sonuçların olumsuz olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.⁹⁸ Aşırı endometrial kalınlık (14 mm üzeri) varlığında kötü prognozla ilişkilidir. Endometrial kalınlık ve görünümüne göre indüksiyon rejimlerinde değişiklikler yapılması veya siklusun iptal edilmesi hususunda henüz netleşmiş bir görüş birliği yoktur.⁹⁹ Serum E2 seviyeleri siklus fekundabilitesini artırır. Fakat ovaryen hiperstimülasyon ve multipl gebelik riskinde artırır. Gonadotropin stimülasyon rejimlerinde en iyi sonuç serum E2 seviyeleri 500-1500 pg/mL arasıdayken alınır. 200 pg/mL'nin altındaki değerlerde gebelik nadirdir.

Hedeflenen follikül sayısına ulaşıldıktan sonra son oosit maturasyonu için 5000-10000 IU hCG verilmelidir. Eş dozda rekominant hCG yaklaşık 250 µg'dır ve uygun bir alternatif yaklaşımdır.¹⁰⁰ Küçük folliküllerin daha da büyümesi için hCG enjeksiyonu geciktirilmesi kötü yanıtı hastalarda bir seçenek olsa da bu uygulama başarılı olmayıp tam tersi olumsuz etkilere sebep olabilir.

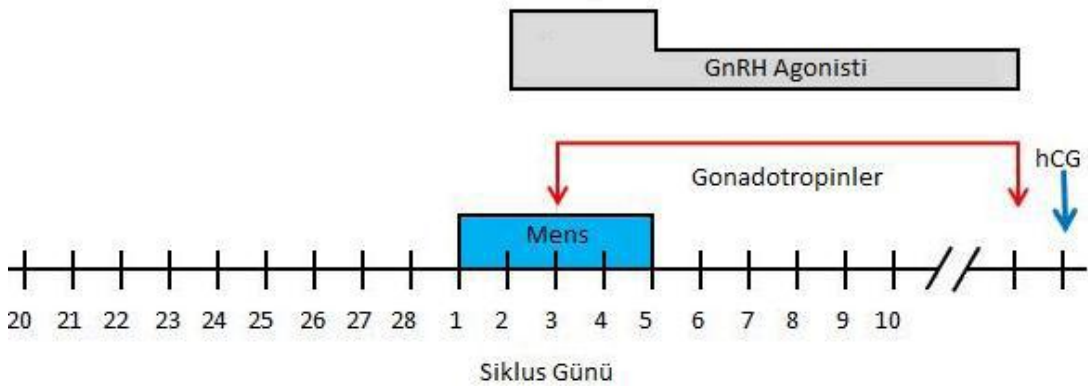
Tablo 7. GnRH agonisti çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar

GnRH agonisti	Standart doz	Mikrodoz	Ultramikrodoz
Leuprolide asetat	2-1 mg	1-0,5 mg	0,5-0,25 mg
Nafarelin asetat	1200-600 µg	800-400 µg	400-200 µg
Buserelin asetat	900-450 µg	600-300	
Triptorelin asetat	0,5 mg	0,1 mg	



Şekil 2. GnRH agonisti ile uzun protokol

Kısa Ya da Flare Protokoller: Kısa protokolde gonadotropinlerin flare-up etkisinden yararlanır. GnRH agonistlerinin ilk verilişini takiben dolaşımdaki LH seviyelerinde yaklaşık 400 kat, FSH seviyelerinde ise yaklaşık 40 kat artış olur. Bu olaya Flare-up etkisi denir. Hem uzun dönemli bir GnRH agonistinin ilk baştaki agonistik etkisini hem de daha uzun tedavi döneminde uyarılan gonadotropin salgısındaki baskılanmayı sağlaması açısından uygun alternatif yaklaşımlardır.^{101,102} Özellikle kötü over kapasitesi olduğu düşünülen kişilere GnRH uygulama süresinin kısaltılması veya dozunun azaltılması uygun stratejilerdir. Siklusun 2. günü agonist başlanır. Bir gün sonra gonadotropinler eklenerek induksiyona devam edilir. 6. günden itibaren agonistin baskılayıcı etkisi gelişeceğinden doz yarıya düşülerek devam edilir. 3-4 günlük agonist uygulamasını takiben başta görülen flare etki azalmakta ve hipofizer supresyon gerçekleşmektedir. Eğer gerek olursa gonadotropin dozunda oynamalar yapılabilir. hCG zamanı tıpkı diğer protokollerde ki gibidir. Kısa ve uzun protokolleri karşılaştıran yedi adet klinik çalışmayı içeren meta analizde her iki grupta benzer siklus iptali ve gebelik oranları saptanmıştır.^{103,104}



Şekil 3. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller

“Ultra kısa” GnRH agonist protokol kısa protokolün bir varyantıdır. Flare etkiyi stimüle etmek için agonist tedavisi gonadotropin stimülasyonunun 3 günü boyunca verilir ama daha sonra kesilir; tedavi sadece gonadotropin ile devam edilir. Kısa ve uzun protokollere göre erken LH artışı daha siktir. Dominant folikül 12-13 mm ye ulaştığı andan itibaren LH düzeyleri kontrol edilmelidir. Ultra kısa protokol kısa ve uzun protokollere göre daha düşük başarı oranına sahiptir.^{105,106}

Mikrodoz Protokol: Oral kontraseptif mikrodoz flare-up protokolü; kısa protokolün bir çeşitidir. 21 gün oral kontraseptif (etinil estradiol 0,03 mg+ gestoden 0,075 mg) ile ovaryen baskılanmayı takiben, adet 3. gününden itibaren mikrodoz löprolid (günde 2 kez 40 mikrogram) tedavisi başlanır. Bu protokolün kısa protokole göre avantajı bu rejimde serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında bariz artış olmamasıdır. Bunun nedeni GnRH agonisti miktarının az olması ve oral kontraseptif sebebiyle korpus luteumun baskılanmış olmasıdır. Oral kontraseptif – mikrodoz flare protokolü, serum FSH seviyeleri dramatik olarak yükselmiş ve daha önce kötü cevap verdiği bilinen, daha önce unilateral oofektomize olmuş veya over cerrahisi geçirmiş kadınlarda uygun tedavi yaklaşımıdır. Bu hasta grubunda daha düşük siklus iptal oranları, daha yüksek tepe östradiol düzeyleri, yüksek embriyo transfer oranları ve en önemlisi daha cesaretlendirici klinik ve devam eden gebelik oranları sağlanmaktadır.^{107,108}

2.3.1.4. GnRH Antagonisti Kullanımı

GnRH antagonistleri 1972’lerde keşfedilmiştir ve agonistlerden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Önce uyarıcı sonra inhibe eden GnRH agonistlerinin aksine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, hızlıca gonadotropin salgısını inhibe eder. GnRH antagonistleri hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine yüksek bir afiniteyle bağlanır ve etkisini kompetitif inhibitörler gibi gösterir. GnRH antagonistlerinin reseptöre bağlanma yerlerinin agonistlerden farklı olduğu düşünülmektedir. GnRH antagonistleri reseptör çapraz bağlanmasını ve kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde flare-up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve reversible supresyon yaparak desensitizasyon periodu gerektirmezler.¹⁰⁹ Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile

antagonist arasındaki dengeye bağlıdır.¹¹⁰ Antagonist protokol genellikle “poor response” hastalarda tercih edilmektedir.¹¹¹

Tablo 8. GnRH antagonistlerin avantajları

<p>GnRH antagonistlerin avantajları;^{112,113}</p> <ul style="list-style-type: none">- Ovulasyon indüksiyon süresinin daha kısa olması- Hipofizer supresyonun daha çabuk ortaya çıkması- Folliküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir olması- Ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği belirtilerinin daha hafif ve az olması- Agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığından toplam kullanılan gonadotropin dozunun daha az olması- Flare-up etkisinin olmaması nedeni ile asimetrik follikül gelişiminin daha az olması- Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun yüksek olması- Hiperstimülasyon riskinin daha az olması
--

Kullanımdaki amaç LH pikini engellemek olduğundan foliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde) kullanılır. Böylece E2 seviyesi artışı engellenmez.

GnRH antagonistlerinin dezavantajları da mevcuttur. Günlük düşük dozlarda uygulandığı zaman tedaviye mutlak uymak gerekir. Antagonistler, agonistlere göre endojen gonadotropin salgısını daha kesin durdurmaktadır. Ayrıca uzun agonist protokol kullananlara göre antagonist tedavisi alanlarda gebelik oranları hafif bir düşüklük gösterebilir. Bunun nedeni GnRH antagonistlerin follikülogenez, blastomer oluşumu ve endometrial gelişimde önemli bir yere sahip mitotik programlamayı etkilemesi olabilir.^{114,115}

Günümüzde ovulasyon indüksiyonunda kullanılan antagonistler 3. jenerasyon antagonistlerdir (Cetrorelix, Ganirelix). Sıklıkla iki farklı doz protokolü çalışılmıştır.

Çoklu Doz GnRH Antagonisti Kullanımı (Lubeck Protokolü): Uygulanacak günlük enjeksiyonlar iki yöntemle uygulanabilir. Birinci yöntem; tedaviye gonadotropin tedavisi başladıktan 5-6 gün sonra başlanmasıdır ve fiks protokol adımı alır. Diğer yöntem ise verilen ovulasyon indüksiyon cevabına göre serum E2 seviyesi 400 pg/ml’yi geçtiğinde ya da en büyük follikül 13-14 mm çapına ulaştığında antagonist başlanması şeklindedir ve flexible protokol adımı alır. Her iki yöntemde de hCG enjeksiyonuna kadar medikasyona devam edilir. Araştırmalar sonucu flexible tedavi planında gerekli olan düşük doz tedavi ile daha iyi sonuç alınıyor gibi durmaktadır.¹¹⁶

Tek Doz GnRH Antagonisti Kullanımı (Fransız Protokolü): Normoovuluar kadınlarda tek ve büyük doz antagonistin geç foliküler dönemde, siklusun 7. günü

kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulundu.¹¹⁷ Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci büyük doz ya da günlük 0,25 mg'lık dozlar verilebilir.¹¹⁸ 3mgr'lık antagonist enjeksiyonundan sonra bazı hastalarda LH düzeyindeki azalmaya bağlı olarak E2'de düşüşler gözlenmiştir. Fakat bu düşüşün IVF sonuçları üzerine olumsuz bir etkisi kanıtlanamamıştır.¹¹⁹ GnRH antagonistleri ile GnRH-a uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. En azından çok merkezli çalışmalarda over folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur.¹²⁰ Folliküler gelişim açısından bakıldığında agonist siklusa göre antagonist sikluslarda foliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve östrodiol seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür.¹¹⁰

Minimal ovarian stimülasyon (Mini-IVF) protokolü (Seminaurel protokol):

Doz kişiye özgü olarak ayarlanır. Örneğin PCOS bir hastada 75-150 IU ile başlanırken, genelde normal cevap veren hastalarda da 200 IU ile başlamak, yani minimal doz kullanmak gerekir. Eğer hasta gonadotropinlere düşük, kötü cevap veren ve hatta normal cevap veren bir hasta ise de, Klomifen sitrat veya aromataz inhibitörü adet 2.günü başlanır ve 5 gün, sabah ve akşam 1 tablet alınarak devam edilir. Böylece endojen hormonların katkısını yanına alarak ve antral folliküller 10-11 mm ulaştığında, düşük doz gonadotropin tedavisine başlanır. Antral follikül yoksa, hastaya gereksiz gonadotropin hormon tedavisi verilmemiş olur. Bu protokole gonadotropinler daha az dozda ve daha kısa süre kullanılır ve folliküller 13-14 mm.ye ulaştığında antagonist kombine edilir. Bu protokole Seminaurel protokol veya Minimal ovarian stimülasyon (Mini-IVF) protokolü veya Mild ovarian stimülasyon protokolü adı verilir.

Modifiye Natürel Protokol: Adetin 5.gününe kadar hiç tedaviye başlanmaz ve FSH'ın endojen etkisi ile follikülerin oluşmasına izin verilerek 5.günde FSH 150 IU ile başlanır ve buna antagonist ilave edilirse, bu protokole de Modifiye Natürel Protokol adı verilir. Final oosit matürasyonunu indüklemek için de HCG ve luteal destek yapılır. Hasta dostu protokollerden biridir.

2.3.1.5. Naturel Protokol

İlk başarılı IVF gebeliği spontan bir menstruel siklusda tek bir oosit toplanmasını takiben gerçekleştirilmiştir.²⁵ Doğal siklusda tek bir olgun oosit ve sadece bir embriyo elde edilir. Siklus başına başarı şansı düşüktür.⁷⁷⁻⁸⁰ Over uyarımına zaten düşük cevap

veren hastalarda veya uyarımın tıbbi nedenlerden dolayı sakıncalı olabileceği durumlarda doğal IVF siklusu bir seçenek olabilir. hCG enjeksiyonu dominant follikül yeterli olgunluğa eriştiğinde yapılır ve bu yüzden en uygun oosit toplama zamanını saptamak için endojen LH monitorizasyonu yapmaya gerek yoktur.²³ Bir çalışmada normal ovulatar siklusları olan 46 çiftten oluşan bir grubun doğal sikluslarını izleyen Paulson ve arkadaşları bu sikluslarda uygulanan IVF için devam eden gebelik başarısını % 12 olarak bulmuşlardır.⁷⁷

2.3.2. Oosit Toplanması

Oosit toplanması (oocyte pick-up, OPU) genellikle hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra gerçekleştirilmektedir. Oosit toplanması eskiden laparoskopik olarak yapılmaktaydı. Fakat bu teknik olarak çok zordu ve bazı olgularda ise ciddi tubal hastalık, çoklu yapışıklıklar ve saklı over yüzünden başarısız oluyordu. Günümüzde sedasyon anestezisi altında transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit aspirasyonu standart tedavidir. Enfeksiyon riski düşük olmasına rağmen profilaktik antibiyotik tedavisi verilir. Antibiyotik tedavisi (doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 gr) genellikle işlemden 30-60 dakika önce yapılır. Alternatif olarak oral antibiyotikler işlemden hemen sonra başlanabilir (tetrasiklin, doksisisiklin). Oositlerin toplanması için vajen steril serum fizyolojik ile birkaç kez yıkanmalıdır. Mesane kalıcı olmayan kateterle boşaltılmalıdır. Transvajinal prob ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile folliküller en büyük çapından aspire edilir. 16-17 G'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde folliküllere girilerek sıvı ve oositler toplanır. 10 mm'den büyük foliküllerin toplanması için birkaç kez overe girilmesi yeterli olur.

Oosit toplanması sırasında ciddi komplikasyonlar sık değildir. İğne yerinden vajinal kanamaya dikkat etmek gerekir. (% 8) Overden olan akut kanama veya uterin, ovarian veya iliak damarlardan olan hematomlar nadirdir. (% 0,04-0,07) Post operatif pelvik enfeksiyon riski düşüktür.

2.3.3. Sperm Elde Edilmesi

Ejakulat olmadığında (aspermi) veya sperm nadir olduğunda ya da hiç olmadığında (azospermi) fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermlere ulaşmak için

bazı yöntemler mevcuttur. Azospermi duktal tıkanıklığa (obstruktif) veya Sertoli-cell only sendromuna, maturasyon duraklamasına veya hipospermatogeneze (nonobstruktif azospermiye) bağlı olabilir. Şiddetli sperm sorunu olanlarda ICSI öncesi genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Perkutan epididimal sperm aspirasyonu (PESA): Uygun bir iğne ile perkutan kutanöz epididimal sperm aspirasyonu ile sperm elde edilmeye çalışılır. Bu işlem körlemesine yapılan tehlikeli bir ponksiyon olması ve epididimin vasküler olması nedeniyle komplikasyon gelişmeye eğilimli bir yöntemdir.

Mikroskobik epididimal sperm aspirasyonu (MESA): üreme kanalı obstrüksiyonlu hastaların genişlemiş tübülünden mikroskobik olarak aspirasyonla sperm elde etme yöntemidir.

Testiküler sperm ekstraksiyonu ve aspirasyonu (TESE): Nonobstruktif azospermilerde ve epididimal sperm aspirasyon tekniğinin uygulanamadığı durumda uygulanır. Açık mikrocerrahi sperm eldesi, perkutanöz biyopsi ve testis aspirasyonu yöntemleri vardır. Mikrocerrahi açık teknik kullanılarak erkeklerin büyük bir kısmından hatta nonobstruktif olanlardan bile sperm elde edilmektedir. Nonobstruktif azospermilerde TESE en uygun oosit toplama günü veya herhangi bir gün içerisinde yapılmaktadır.

Vibratuar uyarı ve elektroejekülasyon; psikojenik ejakülasyon sorunu olanlarda veya spinal kord hasarlarında (T6 altında) vibratuar uyarı çoğu zaman etkilidir. Rectal prob ile elektrik uyarısı elektroejekülasyon yöntemidir. Elektroejekülasyon vibratuar uyarıya yanıt vermeyen ve retroperitoneal cerrahi geçirenlerde uygulanabilir.^{123,124}

Retrograd ejakülasyonu olanlarda, internal sfinkteri kontrol etmek amacıyla sempatomimetikler verilebilir. Bu tedavi başarısız olursa sperm masturbasyon sonrası mesaneden elde edilebilir.

2.3.4. Fertilizasyon

Fertilizasyon özellikle erkek faktörü ve düşük fertilizasyon ihtimali varsa konvansiyonel mikroinseminasyon ya da ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) ile sağlanabilir. Erkek faktörü infertilitesi olan IVF çiftlerin yaklaşık % 80 kadarında ICSI'de yapılmıştır. Oosit toplanmadan hemen önce ya da sonra masturbasyon ile

semen örneği alınmalıdır. Sperm hazırlamak içinde 2 yöntem kullanılır. Bunlar yüzme (*swim-up*) ve yoğunluk gradienti santrifugasyon (*density gradient centrifugation*) yöntemleridir. Her iki yöntemde inseminasyon için yüksek hızdaki hareketli spermleri saptayabilirse de ikinci yöntem ayrıca şekil olarak da normal olanları ayırır.^{121,122} Ayrılan spermler daha sonra kapasitasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren mediumda 0,5-4 saat inkübasyona bırakılır. Her oosit 50-100 bin hareketli sperm ile beraber 37 derece, % 5'lik karbondioksitli ve % 98'lik nemli ortamda 12-128 saat kadar bekletilir. Akrozom reaksiyonu zona pellusidayı geçmek için şarttır ve sperm ile zonanın teması ile ortaya çıkmaktadır. Sperm penetrasyonu ile kortikal reaksiyon ortaya çıkarak diğer spermlerin geçişine nisbeten daha dirençli bir yapı oluşturur. Konvansiyonel IVF tekniği de % 50-70 arasında fertilizasyon sağlar. ICSI (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu); spermlerin zona pellusidayı geçme ihtiyaçlarını ortadan kaldırmak için geliştirilmiş bir tekniktir.

2.3.4.1. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanır. ICSI tekniğinde sperm ve oosit hazırlandıktan sonra mikroaletlerle önce sperm immobilizasyonu, spermin pipete çekilmesi, holding yardımıyla oositin tutulması pozisyon verilmesi ve son olarakta spermin oosit içine yerleştirilmesi ile gerçekleşir. ICSI tekniği IVF ile fertilizasyonun büyük oranda düşük ya da başarısız olacağı düşünülen, önceki IVF denemelerinde fertilizasyon olmayan, kötü sperm parametrelerine sahip, ya da testis veya epididimiden cerrahi yolla sperm elde edilebilen hasta grubu için uygulanmaktadır.

Tablo 9. ICSI endikasyonları¹²⁵

ICSI Endikasyonları; 1. Şiddetli oligo-astheno-teratozoospermi 2. Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü 3. Antisperm antikorlar 4. Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon) 5. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu 6. Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu 7. Young sendromu 8. Testiküler yetmezlik nedeniyle (matürasyon arresti, germ hücreaplazisi) azoospermi 9. Başarısız vazovazostomi ve vazoepididimostomi sonrası 10. Ejakulatta nekrozoospermi 11. Fibroz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması 12. Globozoospermi 13. İmmotil silia sendromu
--

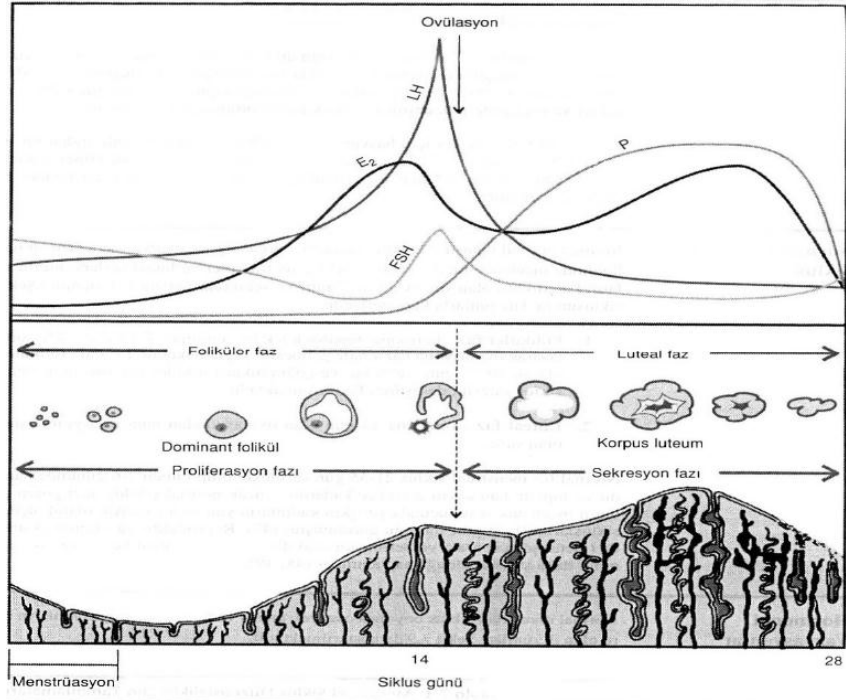
2.3.5. Embriyo Transferi

Embriyo transferi en sık fertilizasyondan sonraki 3. günde yapılır. İdeal 3. gün embriyo, eşit boyutlarda 6-8 hücreye sahip ve hiç sitoplazmik fragmentasyonu olmayandır. Embriyo transferinde en önemli faktör zamanlama ve tekniktir. Zamanlama olarak 3. gün ve 5. günü (blastokist dönemi) karşılaştıran 10 tane çalışmayı toplayan meta analizde implantasyon, gebelik, canlı doğum, abortus, çoğul gebelik açısından fark bulunamamıştır. Ancak uzamış kültür sürelerinde artmış siklus iptali belirgindir.¹²⁶ Ancak bu çalışmalarda blastokistlerin için en iyi sonuç alındığı medyumlar kullanılmamış ve daha az embriyo transferine rağmen implantasyon ve gebelik oranları benzerdir.¹²⁶ Blastokistlerin 3. gündeki embriyolara göre daha yüksek implantasyon oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹²⁷ Embriyo transferinde amaç, olabildiğince atravmatik ve çabuk bir şekilde embriyoları uterusu yerleştirmektir. Mümkün ise kan mukus ve uterin kontraksiyonlarından kaçınılmalıdır. Önceden deneme transferi yapılması tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için önemli olabilir. Ultrasonografi eşliğinde düşük hacimlerde, yumuşak kateter ile yapılan transferler en iyi sonuçları vermektedir.^{128,129}

2.3.6. Luteal Faz

Luteal faz, ovulasyon ile gebelik oluşması arasındaki süre veya bir sonraki menstruasyon kanamasının başlamasına kadar süren 2 haftalık süre olarak tanımlanmaktadır.¹³⁰ Doğal bir siklusta luteal faz, ovulasyonu takiben korpus luteumun oluşmasıyla karakterizedir.

Korpus luteum hipofizer LH ile intermittant stimule olur, ayrıca E2 ve progesteron gibi steroid hormonlarında salınımını sağlar (Şekil 4).



Şekil 4. Over ve endometriumdaki siklik değişikliklerin şematik gösterimi. Progesteron: P

Korpus luteumun fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirmesi için sürekli LH uyarısına gereksinim duyduğu gösterilmiştir.²³

Korpus luteumun LH'ye olan bağımlılığı GnRH agonistlerinin veya pulsatil GnRH'nin kullanımı ile yapılan ovulasyon induksiyonunda GnRH agonistinin kesilmesi ile ortaya çıkan hızlı lutealiz ile de desteklenmektedir.¹³¹

Eğer konsepsiyon ve implantasyon olursa, blastokist gelişerek "human chorionic gonadotrophin" (hCG) salgılar. Embriyo tarafından üretilen hCG'nin rolü korpus luteumun hayatını idame ettirmek ve salgılarını sürdürmektir.¹³² Plasental steroidogenezin, son adet tarihine göre gebeliğin 5.haftasından itibaren başladığı tahmin edilmektedir (luteoplasental shift).

Endometrial reseptivite, normalde blastokist adezyonuna açık olmayan endometrial epitelde fonksiyonel değişiklikler sonucu nidasyon ve implantasyonun gerçekleşebileceği koşulların oluşması durumudur. Endometriumun implantasyona açık olduğu reseptif period sınırlıdır.

Embriyo implantasyonu, iyi kalitedeki embriyolar ile reseptif bir endometriumun ideal bir etkileşimde olmasına bağlıdır. Endometrial reseptivite, in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi tedavilerinin başarısında önemli bir sınırlama oluşturur.¹³³ Endometrium implantasyon zamanında midluteal fazda 10-14 mm kalınlığında olup

sekretuar aktivite tepe noktasına gelmiştir ve endometrial hücrelerin lipid ve glikojen içeriği zenginleşmiştir. Böylece embriyonun beslenmesi için uygun bir ortam sağlanmıştır. Endometrial reseptivite penceresi 28 günlük normal bir siklusun 20-24 günleri arasında sınırlıdır.¹³⁴ İmplantasyon boyunca, progesteronun etkisiyle uterin boşluğa uzanan epitelyal hücrelerin apikal membranları mikrovillüslerini kaybeder, geniş ve düz membran uzantıları gelişir. Endometrial yüzeydeki bu uzantılar implantasyon penceresinin ince yapı belirteçleri olarak tanımlanmıştır ve pinopodlar olarak bilinirler. Pinopodlar uterin kavitedeki sıvıyı absorbe ederek blastokistin endometrial epitel ile temasını sağlar. Reseptivite kazanılan bu kısa süre 48 saatten azdır. Bazı araştırmacılar uterin reseptivite gelişimi ve pinopod ekspresyonunun kesinlikle progesterona bağlı olduğu ve bunun yanında, östrojenin yüksek dozunun hem pinopod formasyonunu hem de blastokist implantasyonunu inhibe edeceğini rapor etmişler.¹³⁴

Maximum pinopod formasyonu olduğunda, endometriyum lümen epitelyal hücrelerde heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörlerinin yoğun bulunduğu ve pinopodlarla birlikte implantasyonda önemli bir rol oynadıkları düşünülmüştür.¹³⁵ Pinopod ekspresyonu, implantasyon penceresini lokalize etmede ve endometrial reseptivitenin değerlendirilmesinde faydalı bir biyolojik belirteç olabilir.¹³³

Blastokist implantasyonunu destekleyen endometriyum farklılaşması progesteron ve östrojen tarafından ayarlanır. Progesteron pinopod formasyonunu düzenler. Ayrıca endometrial reseptiviteyi, embriyonun appozisyon ve yapışmasını sağlayan çeşitli molekül, sitokin ve growth faktörün ekspresyonunu artırma ve azaltma yoluyla indirekt olarak etkiler. Colony Stimulating Faktör (CSF), interlökinler, prostaglandinler, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), glycodelin A, insülin –like growth faktör-2 (IGF-II), heparin binding epidermal growth factor (HB-EGF), fibronectin, mucin-I (MUC-I), L-selektin ekspresyonu progesteron ile artarken, B-3 integrin ve leukemia inhibiting factor (LIF) ekspresyonu progesteron ile down regüle olmaktadır.¹³⁶ Yine de, blastokist implantasyonda, endometrium reseptivitesini sağlayan bu moleküler mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Bu alandaki ileri çalışmalar yeni iyileştirici fırsatlar sunabilir.

Progesteron, östrojen etkisi altındaki endometriyumun sekretuar transformasyona uğrayarak reseptivite kazanmasını sağlamaktadır.¹³⁷ Ovulasyon indüksiyonunu takiben

değişen E2/P oranı, implantasyonda rol alan çeşitli büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin konsantrasyonlarını değiştirerek endometrial reseptiviteyi etkileyebilir.

Progesteron (P)un serum konsantrasyonları mid ve geç luteal fazda 2.3 ile 40.1ng/mL gibi geniş bir aralıkta değişmektedir. Yine gebeliğin erken haftalarında vücut için esansiyel bir hormondur. Csapo ve ark.1972'de yaptıkları çalışmada 7.gebelik haftasından önce yapılan luteoektominin dışarıdan P desteği verilmedikçe gebelik kayıplarına neden olduğunu göstermişlerdir.¹³⁸

Doğal sikluslarda yetersiz progesteron üretiminin menstruel kanamanın erken başlamasına neden olduğu ve bu problemin ekzojen progesteron uygulamasıyla düzeltilebildiği gösterilmiştir.⁸ Luteal faz yetmezliği (LFY) olarak tanımlanan bu durumun sıklığının doğal sikluslarda % 8 civarında olduğu tahmin edilirken in vitro fertilizasyon (IVF) teknolojisinin gelişimiyle beraber stimule edilen tüm sikluslarda luteal fazın kısalmış olduğu daha ilk uygulamalarda fark edilmiştir.¹³⁹ Multipl folikül gelişiminin indüklenmesi direkt ya da indirekt olarak luteal faz süresini etkileyebilir.

Stephoe ve Edwards insanlardaki ilk IVF denemelerinde gözledikleri biyokimyasal gebelikleri ve ektopik yerleşimli olan ilk klinik gebeliği, insan menopozal gonadotropinleri (HMG) ile ovaryen stimülasyonun luteal faz üzerindeki olumsuz etkilerine bağlamışlardır. Bu nedenle klinik çalışmalarına doğal sikluslarda devam etmeye karar vermişler ve nitekim dünyanın ilk IVF bebeği olan Louise Brown doğal siklusta gerçekleştirilen bir uygulama sonucu doğmuştur.¹⁴⁰ IVF sikluslarındaki luteal faz yetmezliğinin nedeni olarak başlangıçta oosit toplama işlemi sırasında granuloza hücrelerinin de aspire edilmesinin progesteron üretecek teka hücrelerinin sayısını azaltması olduğu düşünülmüşse de, daha sonra doğal sikluslarda preovulatar folikül aspirasyonunun steroid sekresyonu veya luteal faz süresi üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmesi bu teoriyi desteklememektedir.¹⁴¹ IVF sikluslarında gözlenen LFY'nin etiolojisini açıklamak için öne sürülmüş olan bir başka teori stimule sikluslarda final oosit maturasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan hCG'nin LH sekresyonunu baskılamasıdır. Ancak normo-ovulatar kadınların stimule edilmemiş doğal sikluslarında hCG uygulamasının LH sekresyonunu inhibe etmediğinin gösterilmiş olması bu teoriyi desteklememektedir.¹⁴² Ovulasyon induksiyonunda foliküler fazda kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistlerinin,

GnRH reseptörlerinde “down regulasyon” ve hipofizde desensitizasyon yaparak ve gonadotropin subünitlerinin sentezini değiştirerek LH’ın pulsatil salınımını inhibe etmesi LFY etyolojisinde öne sürülen faktörlerden birisidir. Gerek uzun süreli supresyon sağlayan GnRH agonistleri, gerek daha kısa süreli supresyona neden olan GnRH antagonistlerinin luteal faz üzerindeki etkileri laboratuvar ve klinik yönleriyle incelendiğinde hipofiz supresyonu için hangi GnRH analogu kullanılırsa kullanılsın, LFY oluştuğu gözlenmiştir.¹⁴³

Hipofizden LH salınımının pulsatil hale gelmesi GnRH agonistleri ile indüksiyonun kesilmesinden yaklaşık 2-3 hafta sonra olur.

Stephoe ve Edwards tarafından, LFY’nin tespit edildiği ilk IVF sikluslarında, GnRH agonistlerinin kullanılmamış olduğu¹³⁹ ve GnRH agonistleri ile hipofiz supresyonu yapılmadan sadece folikül stimulan hormon (FSH) ile stimule edilmiş sikluslarda, yapılan intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası gebelik oranlarının progesteron uygulandığında daha yüksek bulunduğu¹⁴⁴ gözlenmiştir. Bunlar göz önüne alındığında; LFY etyolojisini açıklamak için en geçerli teori, stimule sikluslarda gelişen multipl korpus luteumlar tarafından erken luteal fazda suprafizyolojik dozda salgılanan steroid hormonların hipotalamo hipofizer aksdan LH salınımını inhibe ederek luteal fazın kısalmasına neden olması gibi görünmektedir.

2.3.6.1. Luteal Faz Desteği

Luteal faz yetmezliği ilk olarak 1949 yılında Jones tarafından tanımlanmıştır. Luteal faz yetmezliği, kadının gebe kalmasına, gebe kalsa da devamına engel oluşturmaktadır. Luteal faz yetmezliği halen YÜT’de önemli bir sorundur ve bu sorun hem GnRH antagonisti, hemde GnRH agonisti ile hipofiz “down-regulasyon” yapılan sikluslarda tanımlanmıştır.¹⁴⁵ İnfertilite tedavisinde luteal faz desteği (LFD), embriyo implantasyon oranlarını, klinik gebeliği ve doğum oranlarını arttırdığından pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak, luteal faz desteği üzerine bir konsensus henüz oluşmamıştır.

Luteal faz desteği için rutinde kullanılan ajanlar progesteron ve hCG’dir. Progesteron ve hCG’nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmaları derleyen metaanalizler gebelik oranları açısından farklı sonuçlar vermektedir. 2008 yılında hazırlanan Cochrane sistematik derlemesinde iki ajanın etkinliği benzer bulunurken,

2005 yılında yayınlanan meta-analiz göz önüne alındığında gebelik oranları hCG ile bir miktar daha yüksek görünmektedir. hCG kullanımının progesterona kıyasla en önemli dezavantajı ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riskinde neden olduğu anlamlı artıştır.²³ IVF sikluslarında didrogesteron ile vajinal medroksiprogesteron asetat(MP)'ın karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer gebelik oranları elde edilmiş olmasına rağmen, prematur ovaryen yetmezlikli kadınlarda yapılan benzer karşılaştırmalarda, didrogesteron ile sekretuar transformasyonun senkronize olmadığı gözlenmiştir.^{146,147}

P lokal vazodilatasyona ve nitrik oksit sentezini indükleyerek uterus düz kasında gevşemeye neden olmaktadır. Fanchin ve ark. uterus kontraksiyon sıklığı ve P konsantrasyonları arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁴⁸ Luteal faz progesteron desteği implantasyon oranlarını arttırmakta ve IVF uygulamalarında birçok kişi tarafından kullanılmaktadır.

Vajinal progesteron kullanımı ile intramuskuler kullanımı karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Yayınlanmış meta analizlerde canlı doğum ve gebelik oranları açısından intramuskuler kullanım lehine hafif bir eğilim gözlenirse de, daha sonra yayınlanan yeni çalışmaların vajinal progesteron lehine sonuç verdiği dikkate alınmalıdır. Bu çalışmaların da dahil edilmesiyle intramuskuler uygulama lehine olan eğilim kaybolabilir. Bu konu, tartışma bölümünde daha detaylı olarak anlatıldı.

IVF ilk uygulanmaya başlandığından bu yana aspirin, askorbik asit, prednizolon, E2 ve GnRH agonistleri gibi ilaçlar yanında hipnoz, akupunktur gibi tamamlayıcı tıp uygulamalarının da gebelik oranlarını arttırabileceği öne sürülmüştür.¹⁴⁹

E2 kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{150,151} Ek olarak vajinal ve transdermal östrojen preparatları da incelenmiştir.¹⁵² Ancak stimule sikluslarda E2 düzeylerinin zaten suprafizyolojik düzeylere ulaştığı düşünülürse bu bulguların tesaduf olma olasılığı yüksek olarak değerlendirilebilir.

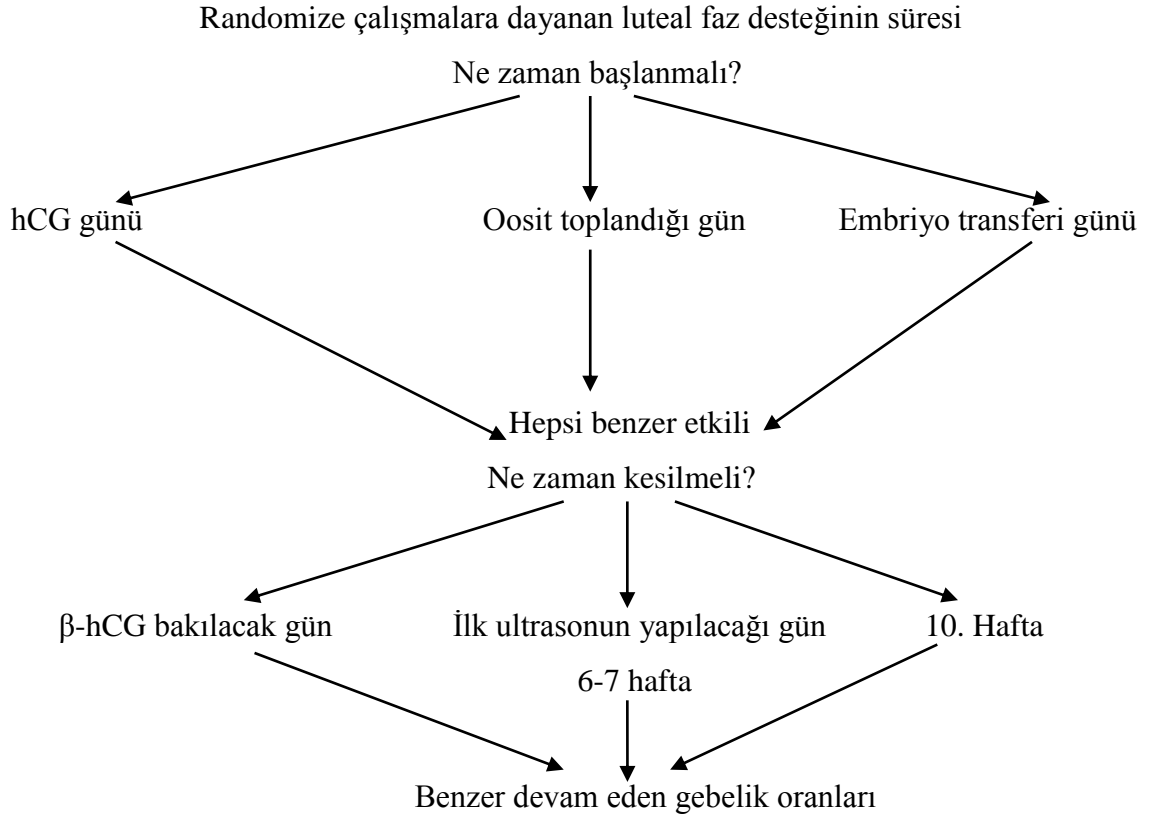
Yapılan bir başka çalışmada, luteal faz desteğinde progesteron kullanımına E2 eklemenin faydasının olmadığı gösterilmiştir.¹⁵³

Prednizolon ile yapılmış randomize çalışmalar^{154,155} ve yakın zamanda akupunkturun etkisini araştıran bir çalışma¹⁵⁶ incelendiğinde, gebelik oranlarında artış gözlenmemiştir.

Antagonist Sikluslarda Luteal Faz Desteği: Antagonistler kullanıma ilk başladığı dönemde luteal faz desteğine gerek yoktur hipotezi, antagonist kullanımı için iyi bir avantaj olarak görülmekteydi. Ancak daha sonra yapılan klinik çalışmalar luteal desteğin antagonist sikluslarında da mutlak gerekli olduğunu ortaya koymuştur.^{157,158}

Luteal Faz Desteğinde Zamanlama: Luteal faz desteğinin (LFD) ne zaman başlaması gerektiği konusunda literatürde bir görüş birliği yoktur. hCG yapıldığı günden başlanıldığı gibi embriyo transferinden 4 gün sonra da başlanabileceğini gösteren yayınlar vardır. Oositin salınması ile luteal faz başlar. Progesteron düzeyleri ovulasyondan sonra hızla yükselir. Progesteron, LH ani artışından 8 gün sonra maksimum düzeye ulaşır. 7 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, ET günü veya OPU günü progesteron vermenin gebelik sonuçlarını etkilemediği görülmüştür.¹⁵⁹

Mochtar MH ve arkadaşları tarafından 385 hasta, hCG günü, OPU günü ve ET günü luteal desteğe başlanacak şekilde randomize edilmiştir. Gruplar arasında kimyasal, klinik ve devam eden gebelik oranları açısından bir fark bulunmamıştır (160). Sadece bir çalışmada OPU işleminden 6 gün sonra LFD başlamanın, 3 gün sonra başlanan LFD ile kıyaslandığında gebelik oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu durum GnRH agonistlerinin kullanıldığı sikluslarda, down regülasyona sekonder luteal faz yetmezliğine bağlanmıştır.¹⁶¹ Luteal desteğin ne zaman kesilmesi gerektiği de net değildir. Mohamed ve arkadaşları tarafından 257 hasta ile yapılmış bir çalışmada, bir grupta LFD ilk ultrasonografiden (6-7. hafta) sonra 3 hafta devam ettirilirken bir grupta sonlandırılmış ve erken gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark gösterilmemiştir.¹⁶² Normal siklulardan elde edilen gebeliklerde korpus luteumun fonksiyonunu 10 haftaya kadar devam ettirdiğini, 7. haftadan itibaren progesteronun plasentadan da yapıldığı şeklindeki klasik bilgiler ışığında luteal desteğin 8-12. gebelik haftasına kadar devam etmesi gerektiğini savunanlar çoğunluktadır. Ancak destekleyici kanıtlar oldukça sınırlıdır. Yeni bilgiler gebelikte progesteron yapımında 3. haftadan itibaren plasentanın fonksiyonel olduğunu göstermektedir.¹⁶³



Şekil 5. Luteal faz desteğinde zamanlama

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Eylül 2009- Şubat 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum Kliniğinin Yardımla Üreme Merkezi Ünitesinde GnRH agonisti ile uzun protokol ve IVF-ICSI-ET uygulanan hastalar değerlendirmeye alınarak retrospektif olarak yürütüldü. Kadın yaşı 20 ile 40 yaş arası olan, dosya bilgilerinin tamamına ulaşılan hastalar ve ilk başvurduklarında öyküleri alınıp, fizik muayene ve pelvik muayene yapılarak dosyalarına kayıt yapılan hastalar değerlendirmeye alındı. Değerlendirilmeye alınan her hastanın siklusun 2. veya 3. günü bazal serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, TSH, serbest T3, T4 seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaya adet 2-3. günü ölçülen serum FSH 10 IU/ml ve E2 80 pg/ml üstünde olan hastalar dahil edilmedi. Bu hastaların histerosalpingografi ile endometrial kavitesi ve tubaları değerlendirilmiştir. Hastalar; erkek faktörü, yaş faktörü (38 ve üstü yaş grubu), açıklanamayan faktör, tubal faktör endikasyonları nedeniyle IVF-ICSI-ET için hazırlanmışlardır. Çalışmamızda endometriozis ayrı bir grup olarak alınmamıştır. Bu kriterleri karşılayan 66 infertil çift değerlendirilmeye alındı.

3.2. Ovulasyon İndüksiyon Protokolü

Çalışmamızda tüm hastalara GnRH agonisti ile uzun protokol uygulanmıştır. Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH agonisti (decapetly 0,1 mg/gün dozunda subkutan) başlanmıştır. Hastalar adet 2-3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için çağırılmıştır. Transvajinal ultrasonografide 10 mm den büyük antral folikül olmaması, serum E2'nin 60 pg/ml altında olması ve endometrial kalınlığın 5 mm altında olması down regülasyon olarak kabul edilmiştir. Hastaya rekombinant FSH (rFSH) ile ovulasyon indüksiyonuna başlanmıştır. Prematur LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH agonistinin dozu yarıya düşülerek devam ettirilmiştir. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlenmiştir. Her gün aynı saate 5 gün gonadotropin uyguladıktan sonra follikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmek üzere hastalar kontrole çağırılmıştır.

Hastanın cevabına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlanmış ya da aynı dozda idame ettirilmiştir. Seri ultrasonografi kontrolleri ve serum E2 kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az 2-3 follikül gelişen hastalarda oosit toplama işlemi planlanmıştır. Hastalara hCG (5000 -10000 IU intramusküler) ya da rekombinant hCG (250 µg subcutan) uygulanmıştır.

3.3. Oosit Toplanması

Oosit toplama işlemi hCG dozundan itibaren 35-36. saatte gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar hazırlığı yapıp, hasta operasyon masasına usulüne uygun olarak hazırlanmıştır. Anestezi ekibi tarafından sedasyon anestezisi uygulanmıştır. Steril serum fizyolojikle vulva yıkanarak temizlenmiştir. Steril spekulum uygulanarak vajen serum fizyolojik ile yıkanmıştır.

Transvajinal ultrason eşliğinde, standart prosedürler kullanılarak oosit aspirasyon işlemi yapılmıştır. Aspire edilen follikül sıvısı daha önceden ısıtılmış olan falkon tüplerde toplanmış ve hemen bitişikteki embriyoloji laboratuvarına teslim edilmiştir. OPU yapılan hastaların anestezi doktoru tarafından vital bulguları takip edilmiştir. Kanama kontrolünü takiben hasta yatak istirahatine alınmıştır. İşlemin yapıldığı günden embriyo transfer gününe kadar günde 2 kez Tetrasiklin antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Gerekli işlemlerden geçirilen toplanan oositler dört kuyulu petrinin değişik gözlerine dağıtılmıştır. Oositler gelişimine göre GV, MI, MII olarak sınıflandırılmıştır. M2 (matur oosit) ICSI için hazırlanmıştır. GV ve MI'ler in vitro oosit maturasyon işlemine alınarak 16-24 saat içerisinde polar cisimciklerini atmaları beklenmiştir. ICSI için hazırlanan oositler aynı medyumda 30–60 dakika 37°C ve % 5 CO₂ içeren ortamda inkubasyona bırakılmıştır. Bu arada erkek eşten alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürülmüştür. Hastalar 3-5 günlük cinsel perhizden sonra mastürbasyon yaparak semen vermişlerdir. Sperm örneği alındıktan sonra uygun koşullarda androloji laboratuvarına teslim edilmiştir.

3.4. ICSI İşlemi

Uygulama, damlacıklar halinde yerleştirilen HEPES tamponlu medyumda yapılmıştır. Oosit sayısına göre bu damlacıklar petri kabına belli bir düzenle konulmuştur. Spermilerin konulacağı PVP (polyvinylpyrrolidone) damlacığı da bunların

kenarına konularak hepsinin üzeri mineral yağ ile kapatılmıştır. PVP içine inceltilmiş pastör pipetiyle sperm süspansiyonun kenarından aspire edilen spermeler konulmuştur. Tutucu (holding) ve injeksiyon (ICSI) pipetleri tutuculara takıldıktan sonra joy sticklerle uygun pozisyon almaları sağlanmıştır. Hazırlanan ICSI petrisi yerleştirilmiştir. ICSI pipeti ile PVP alanından bir sperm kuyruğu kırılarak hareketsiz hale getirilerek pipet içerisine çekilmiştir. Daha sonra oosit yanına getirilmiştir. MII oositler ICSI'ye alınmıştır. Oositin kutup cisimciği (polar body) saat 6 veya 12 hizasına getirilmiştir. Saat 3 hizasından oosite yaklaştırılmıştır. Tutucu pipet yardımıyla oosit tutulmuştur. ICSI pipeti ile oosit içersine girilip biraz sitoplazma aspire edilmiş ve ardından spermle beraber bu sitoplazma bırakılmıştır. Böylece ICSI tamamlanmıştır. Yapılan bu işlemler sırasında herhangi bir teknik zorlukla karşılaşılmamıştır.

3.5. Luteal Faz Desteği

Hastalar ya vajinal yolla progesteron jel (günde bir kez 90 mg) ya da günlük intramuskuler progesteron (günlük 50 mg) almışlardır. İntramuskuler progesteron alanlar 1. gruba, vajinal progesteron alanlar 2. gruba dahil edilmiştir. Tedaviye oosit toplandığı gün başlanmıştır. β -hCG sonucuna göre tedavinin devamına karar verilmiştir. β -hCG negatif ise tedavi kesilmiştir. β -hCG pozitif ise progesteron desteğine 12. gebelik haftasına kadar devam edilmiştir. Ayrıca oosit toplandıktan sonra hastalar 3 gün süreyle günlük 16 mg metilprednisolon tablet almışlardır.

3.6. Embriyo Transferi

Oosit toplanmasından itibaren 3. gün embriyo transferi uygulanmıştır. Hastalar mesaneleri dolu olarak dorsal litotomi pozisyonunda operasyon masasına hazırlanmıştır, embriyo transferi için uygun ön hazırlık yapılmıştır. Kateterin servikal kanaldan uterin kaviteye geçişini zorlaştıran uterusun aşırı anteversiyon ya da retroversiyon durumunda serviks tenakulum ile nazikçe tutulduktan sonra uterusun pozisyonu düzeltilmiştir. Servikal stenoz durumunda kanal nazikçe dilate edilmiştir. Embriyolar inkübatörden çıkartılarak stereo diseksiyon mikroskobu altında kontrol edilmiş ve skorlanarak kaydedilmiştir. 1-2 saat önce ısıtılan Transfer kateteri etüvden çıkarılmıştır. 1 ml'lik enjektöre transfer medyumunu çekilmiş ve kateterden boşaltılarak kateterin içi yıkanmıştır. Abdominal ultrason eşliğinde, Labotect Katater kullanılarak, embriyolar

kavitede uygun yere bırakılmışlardır. Ultrasonografide kavitedeki damlanın varlığı kontrol edilmiştir. Kateter nazikçe geri çekilip embriyoloğa teslim edilmiştir. Tüm embriyoların verilir verilmemesinden emin olmak için kateter tekrar kontrol edilmiştir. Transabdominal ultrasonografi ile embriyo transferi sırasındaki endometrial kalınlık ölçülmüştür. Transferin süresi, zamanı, güçlüğü ve verilen embriyo sayısı ve kalitesi kaydedilmiştir. Transferden sonra hasta 5 dakika dinlendirildikten sonra yatağına alınmıştır. 2 saatlik istirahatten sonra evine gönderilmiştir. Tüm hastaların oosit toplandıktan 3 gün sonra yani embriyo transfer günü ve embriyo transferinden 12 gün sonra serum progesteron düzeylerine bakılmıştır. Hastalara embriyo transferinden 12 gün sonra β -hCG bakılmıştır. 20mIU/mL ve üstü β -hCG değerleri pozitif kabul edilmiştir.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Eylül 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesinde, çeşitli infertilite nedenleriyle (Tablo 6) ICSI (intrastoplazmik sperm injeksiyonu) ve takiben ET(embriyo transferi) uygulanan toplam 66 hastayı kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bir hasta çalışmaya sadece bir kere dahil edilmiştir, takip eden diğer siklusları çalışmaya alınmamıştır. Hastalara ovulasyon indüksiyonu için benzer gonadotropin preparatları uygulanmıştır. OPU günü luteal destek amacıyla I. gruptaki 34 hastaya intramuskuler progesteron (günlük 50 mg), II. gruptaki 32 hastaya vajinal jel (günlük 90mg) başlanmıştır.

Erkek faktörü nedeniyle 1.Gruptaki hastaların 10 (% 29,4) tanesine, 2. Gruptaki hastaların ise 9 (% 28,8) tanesine, açıklamayan infertilite nedeniyle 1. gruptaki hastaların 21 (% 61,7) tanesine, 2. gruptakilerin ise 20 (% 62,1) tanesine, tubal faktör nedeniyle 1. Gruptaki hastaların 3 (% 8,8) tanesine 2. Gruptaki hastaların ise 3 (% 9,1) tanesine ICSI-ET işlemi uygulandı (Tablo 10).

Tablo 10. Luteal destek amaçlı intramuskuler ve vajinal progesteron alan grupların infertilite nedenleri

İnfertilite tanısı	Grup I	Grup II
Erkek faktörü	10(% 29,4)	9(% 28,8)
Tubal faktör	3(% 8,8)	3(% 9,1)
Açıklanamayan	21(% 61,7)	20(% 62,1)

Çalışmaya katılan her iki grup arasında kadın yaşı, erkek yaşı, infertilite süresi açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arası kadın, erkek yaşı ve infertilite süreleri

Ölçümler	Grup I	Grup II	p
Kadın yaşı	33,14± 5,96 35 (18-43)	32,25±5,00 31,5(24-44)	0,512
Erkek yaşı	Ort. 34,28 ± 5,55 (25-51)	Ort. 35,24 ± 5,25 (24-50)	0,29
İnfertilite Süresi(ay)	81.41 ± 61.62 60 (12-228)	101.25 ± 60.03 90 (12-252)	0.132

Her iki grupta 3.gün FSH ve E2 düzeyleri bazal olarak kabul edildi. Her iki grup arasında bazal FSH, bazal E2,ortalama kullanılan gonadotropin dozu, indüksiyon süresi,

matür follikül sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, hCG gününde E2 seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Intramuskuler ve vajinal progesteron kullanan grupların karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	P
Bazal FSH	6,59±1,61 6,74(3,69-9,62)	6,73±1,91 6,67(3,58-11,8)	0,487
Bazal E2	41,7±22,07 38,9(7,63-136,3)	44,03±27,73 39,08(12,44-169,7)	0,878
Ortalama Kullanılan Gonadotropin dozu	1960±727 1800(1050-5025)	2039±869 1875(1050-5025)	0,944
HCG gününe kadar indüksiyon süresi(gün)	10,2±1,80 10(7-15)	10,3±2,53 10(6-18)	0,861
Matur folikül sayısı	4,5±2,1 4(1-10)	4,8±2,6 5(1-14)	0,634
Transfer edilen embriyo sayısı	1,94±0,85 2(1-3)	1,56±0,80 1(1-3)	0,059
HCG Günündeki E2 Düzeyi	1306±1260 927(22-5775)	1161±897 773(37-3785)	0,817

Embriyo transfer sonrası 12. gün β -hCG pozitifliği 1. grupta 10 (% 29,4) hastada, 2. grupta 9 (% 28,1) hastada tesbit edildi. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 66 hastanın 19 (% 28,7) tanesinde 12. gün β -hCG pozitifliği saptandı. Embriyo transfer sonrası 12. gün β -hCG pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Klinik gebelik, β -hCG pozitifliği ile birlikte, ultrasonda gestasyonel sac yada fetal polun görünmesi ile gebeliğin doğrulanması olarak kabul edildi. 1. grupta 10 gebeliğin 7 (% 20,5) tanesinde, 2. gruptaki 9 gebeliğin 6 (% 18,7) tanesinde klinik gebelik izlendi. Klinik gebelik oranları için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Biyokimyasal Abortus serum biyokimyasında β -hCG pozitifliği saptanan ancak ultrasonografide gebelik saptanmayan ve daha sonra β -hCG pozitifliği kaybolan hastalar

olarak tanımlandı. Klinik abortus ise gebeliğin 6. Haftasında yapılan transvajinal ultrasonografi sonrası fetal kardiyak aktivite görüldükten sonra gerçekleşen abortus olarak tanımlandı. I. grupta 1 (% 2,9) hastada, II. grupta ise yine 1 (% 3,1) hastada klinik abortus izlendi. Her iki grupta ikişer hastada (% 5,8 ve % 6,2) biyokimyasal abortus izlendi. Klinik ve biyokimyasal abortus oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda hiçbir hastada ektopik gebelik izlenmedi.

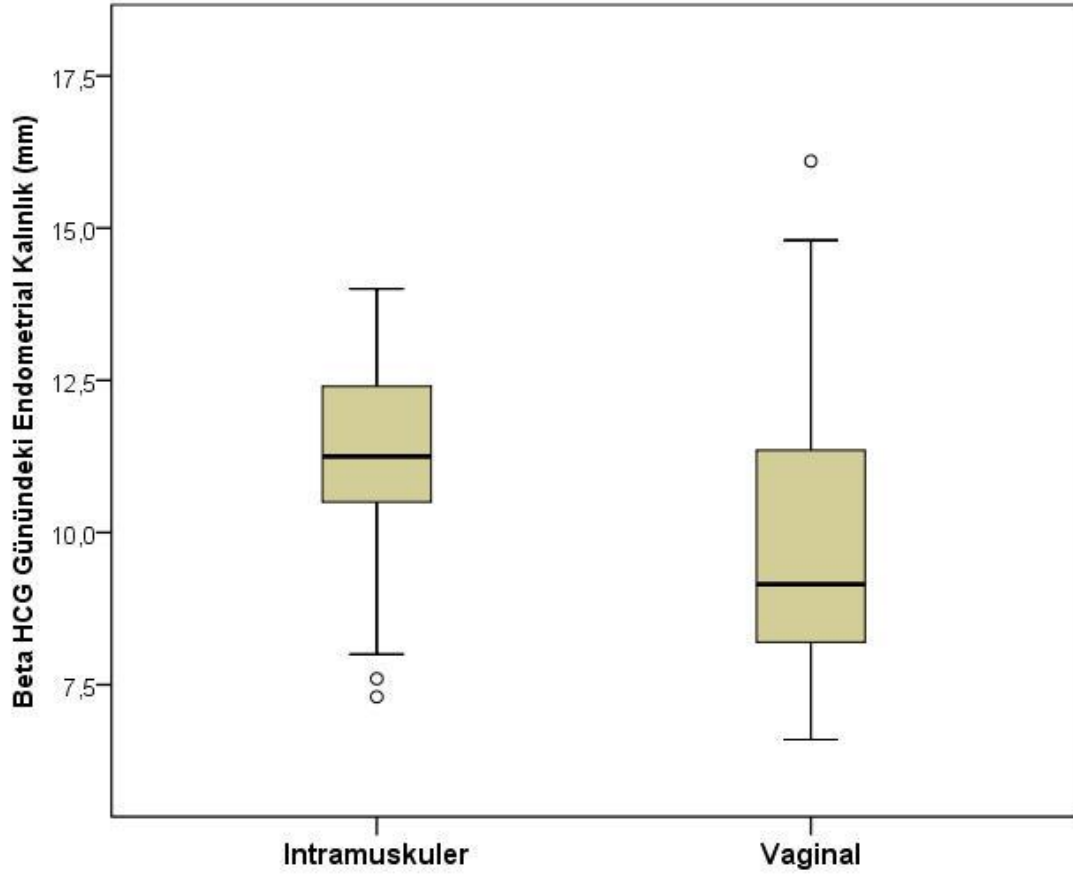
Tablo 13. Grupların gebelik oranları

	Grup I	Grup II	p
β-hCG Pozitifliği	10 (% 29,4)	9 (% 28,1)	>0,05
Biyokimyasal Abortus	2 (% 5,8)	2 (% 6,2)	>0,05
Klinik Abortus	1 (% 2,9)	1 (% 3,1)	>0,05
Klinik gebelik oranı	7 (% 20,5)	6 (% 18,7)	>0,05
Canlı doğum oranı	6 (% 17,6)	5 (% 15,6)	>0,05
İmplantasyon oranı	% 13	% 12	>0,05

İki grup arasında 12.gün endometrial kalınlık ölçümlerine bakıldığında 1. grup için $11,11 \pm 1,74$ mm 2. grup için ise $9,79 \pm 2,20$ mm hesaplandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,005$) (Şekil 6). İki grup arasında ET günü endometrial kalınlık ölçümlerine bakıldığında 1. grup için $11,40 \pm 1,58$ 2. grup için ise $11,05 \pm 1,99$ olarak hesaplandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0,423$) (Tablo 14)

Tablo 14. Grupların endometrial kalınlık ölçümleri

	Grup I	Grup II	p
12.gün endometrial kalınlık	$11,11 \pm 1,74$ 11,25(7,3-14)	$9,79 \pm 2,20$ 9,15(6,6-16,1)	0,005
ET günü endometrial kalınlık	$11,40 \pm 1,58$ 11,55(8,20-14.6)	$11,05 \pm 1,99$ 10,95(7,60-15)	0,423



Şekil 6. Grup I ve Grup II'nin Beta hCG günündeki endometrium kalınlıkları

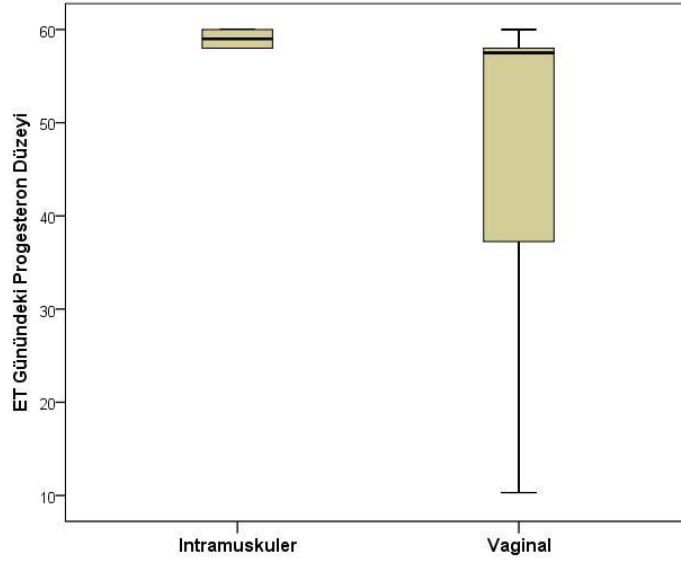
1. Grupta ET günündeki kanda progesteron düzeyi ortalama $53,35 \pm 12,19$ olarak, 2.grupta ise ortalama $47,32 \pm 15,00$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$) (Şekil 7).

1. Grupta 12. gündeki kanda progesteron düzeyi ortalama $7,8 \pm 15,8$ olarak, 2.grupta ise ortalama $6,54 \pm 9,03$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak yorumlanmıştır ($p=0,056$).

Her iki grupta β -hCG günündeki kanda progesteron seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların progesteron düzeyleri

	Grup I	Grup II	p
12.gün kanda progesteron düzeyi	$7,8 \pm 15,8$ 0,72(0,28-60)	$6,54 \pm 9,03$ 1,26(0,33-34,05)	0,056
hCG günü kanda progesteron düzeyi	$0,53 \pm 0,23$ 0,55(0,20-1.05)	$0,50 \pm 0,26$ 0,37(0,15-1.10)	0,375
ET günü kanda progesteron düzeyi	$53,35 \pm 12,19$ 59(21-60)	$47,32 \pm 15,00$ 57,5(3-60)	0,007

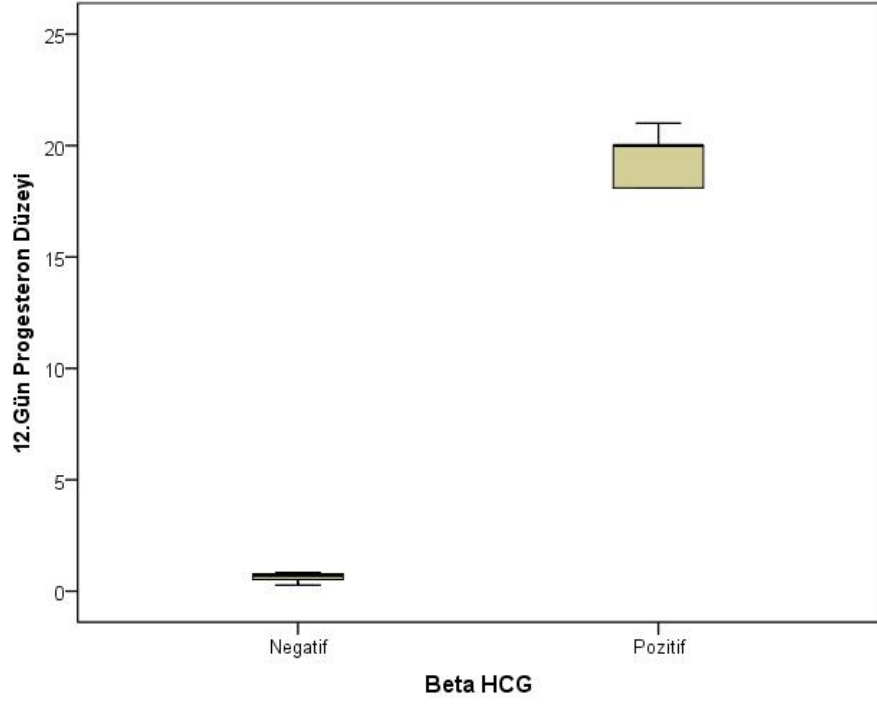


Şekil 7. Grup I ve Grup II'nin ET günündeki kanda progesteron düzeyleri

Gebelik oluşan ve oluşmayan sikluslar gruplarından bağımsız olarak karşılaştırıldığında kadın yaşı, erkek yaşı, ortalama kullanılan gonadotropin miktarları, bazal E2 ve FSH düzeyleri, indüksiyon süresi, matür follikül sayısı, hCG gününde E2 ve progesteron seviyelerinde ve ET gününde progesteron seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak 12.gün progesteron düzeyleri gebelik oluşan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,005$) (Tablo 16) (Şekil 8).

Tablo 16. Gebe kalan ve kalamayan gruptaki 12. gün progesteron düzeyleri

	Gebelik oluşanlar	Gebelik Oluşmayanlar	P değeri
12. gün progesteron düzeyi	23,16±16,7 20(0,72-60)	7,22±12,8 0,73(0,28-60)	<0,001



Şekil 8. Gebelik meydana gelen ve gelmeyen grupların 12.gün progesteron düzeyleri

5. TARTIŞMA

Embriyo implantasyon aşaması halen reproduktif başarıyı sınırlayan en önemli adım olarak karşımıza çıkmaktadır. Embriyo implantasyonu embriyo ve endometriyum arasındaki mükemmel bir senkronizasyonun sonucudur. Blastokistin implantasyonu ve gebeliğin sürdürülmesi için uygun bir endometriyum gerekmektedir. Endometriyumun uygun gelişimi için ovaryen steroidlere (östrojen ve progesteron) ihtiyaç vardır. Endometriyumun gelişimi folliküler fazda östrojen luteal fazda progesteron etkisiyle gerçekleşir. Östradiol folliküler fazda endometriyumun epitelyal, stromal ve glanduler proliferasyonunda rol oynar. Progesteron ise luteal fazda etkili olup, bir çok fonksiyon ile ilgilidir.²³

Ovulasyon indüksiyonu yapılan IVF-ICSI-ET sikluslarında serum LH ve diğer hipofizer gonadotropin konsantrasyonları GnRH agonisti son dozundan itibaren en az 10 gün daha baskılanmış olarak kalır.¹⁶⁴ Yapılan çalışmalarda agonist kullanılan sikluslarda progesteron yapımının bozulduğu ve LH pulsatilitésinin baskılandığı gösterilmiştir.^{165,166} IVF sikluslarında herhangi bir hormon replasmanı yapılmazsa luteal fazda E2 ve progesteron düşük seviyelere inmektedir. Luteal fazdaki seks steroidlerindeki düşüklük yetersiz implantasyon ve gebelik oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁶⁷ Çünkü korpus luteum fonksiyonlarını devam ettirmek için hipofizer LH stimülasyonuna ihtiyaç duyar, LH yokluğunda prematur luteoliz meydana gelir. Bu veriler ile IVF sikluslarında luteal faz desteği rutin uygulama haline gelmiştir. Luteal faz desteği konusunda mükemmel bir protokol belirlenmemiştir. Ancak hCG ve progesteron desteği verilen sikluslarda implantasyon ve gebelik oranlarının arttığı bildirilmektedir.¹³²

Daya S ve Gunby J tarafından yapılan Cochrane kütüphanesinde yayınlanan metaanalizde de hCG veya progesteron kullanımının IVF sikluslarında gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu metaanalizde hCG ve progesteron desteği de karşılaştırılmıştır. Progesterona hCG ilave edilmesinin, tek başına progesterona bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu çalışmada en önemli veri hCG ilave edilen grupta OHSS oranlarındaki bariz artıştır.²³

Luteal faz desteği için progesteron kullanırken verilme şekli yüksek gebelik oranı sağlamanın yanı sıra hasta açısından en kullanışlı ve tolere edilebilecek şekilde

olmalıdır. Oral progesteron kullanımında kötü absorpsiyon oranları izlendiği için kolay kullanım avantajı olsa da güncel çalışmalar daha çok intramusküler ve vajinal progesteron üzerine odaklanmıştır.²³

Ayrıca oral mikronize progesteron, intramusküler hCG veya progesteron ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük gebelik ve implantasyon oranlarına, ortaya çıkan metabolitleri nedeniyle daha fazla yan etkiye (sedasyon gibi) neden olmaktadır. Bu nedenle LF’da oral progesteron desteğinden kaçınılması önerilmektedir.

2002’de yapılan bir metaanalizde de, GnRH agonist kullanımı ile yapılan IVF sikluslarının luteal fazında intramusküler veya vajinal progesteron ve hCG desteğinin plasebo ile karşılaştırılmasında, progesteron veya hCG desteği yapılan sikluslarda gebelik oranları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.¹⁶⁴ Bu metaanalizde, intramusküler ve vajinal progesteron kullanımının karşılaştırıldığı 5 prospektif randomize çalışma değerlendirilmiş, klinik gebelik ve doğum oranları intramusküler kullanımda önemli ölçüde yüksek bulunmuş (RR klinik gebelik oranı/embriyo transferi 1.3 doğum oranı 2.06). İntramusküler kullanımda, 25 ile 100mg/gün arası değişen değişik dozların, sonucu etkilemesi açısından önemli bir farklılığa neden olmadığı bildirilmiştir. Yine 2004 Cochrane sistematik derlemesinde 59 çalışma değerlendirilmiş, vajinal veya intramusküler progesteron desteğinin yapıldığı sikluslarda daha yüksek devam eden gebelik oranları tespit edilmiştir.²³

IVF-ICSI-ET sikluslarında luteal faz desteği için progesterona östrojen eklemenin gebelik oranlarını arttırmada yararı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir.¹⁸⁵

Geleneksel olarak, yakın zamana kadar intramusküler progesteron enjeksiyonları luteal faz desteği için en sık kullanılan form olsada, enjeksiyon yerinde ağrı, sellülit yada apse gelişimi, nadir ama ciddi sistemik yan etkiler ve uygulama yapmak için başka birisine ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları vardır.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ IVF-ICSI-ET sikluslarında progesteron desteği için ideal formulasyon yüksek gebelik oranları sağlamalı, uygulaması kolay olmalı ve yan etkilileri az olmalıdır.

Progesteronun vajinal formunun hepatik ilk geçiş etkisi olmaması, çabuk absorbe olması ve rölatif yüksek biyoyararlanımlı oluşu gibi avantajlar vardır. Bunun yanı sıra, vajinal progesteron daha iyi tolere edilir ve hastalar tarafından daha fazla tercih edilmektedir.^{171,172} Ancak en önemli avantajı, uterin ilk geçiş etkisi olarak da bilinen,

lokal endometrial etkisidir. Vajinadan uterusu direk transport olmasından dolayı, dolaşımdaki düşük progesteron seviyelerine rağmen, yüksek endometrial konsantrasyonlara ulaşılır. Crinone 8% (Serono, Roma, İtalya) vajinal duvardan 24 saatten fazla bir süre kontrollü ve sürekli ilaç salınımı yapan, 90 mg mikronize progesteron içeren bir jeldir. Bu ilaç ovaryen fonksiyonları olmayan kadınlarda donör yumurta sikluslarında luteal faz desteği için kullanılmıştır. Günde bir kez 90 mg yada günde iki kez 90 mg günlük dozlarının günlük 100 mg intramuskuler progesteron ile benzer gebelik oranları sağladığı bulunmuştur.

Daha önce yapılan bir çok çalışmada vajinal progesteronun, intramuskuler progesterona oranla etkisi mukayese edilmiştir fakat hiçbiri prospektif, randomize, yaş katmanlarına uygun şekilde ayrılmamış ve yeteri kadar güçlü kesin sonuçlar vermemiştir. Luteal faz desteği için vajinal progesteron ile intramuskuler progesteronu karşılaştıran bir çok yeni titiz meta-analiz her iki yolun gebelik sonuçları bakımından eşit etkili olduğunu göstermiştir.¹⁷³

Prospektif, çift kör, randomize, bir çalışmada Abate ve ark., intramusküler ve vajinal progesteronu karşılaştırmışlar ve tubal faktör nedeniyle infertilitesi olan 156 hastaya ya intramusküler progesteron (50 mg) ya da vajinal progesteron jel (90 mg) vermişlerdir.¹⁷⁴ Kontrol grubu ise intramusküler sodyum klorür solüsyonu almıştır. Progesteron seviyesi ve gebelik hızı intramusküler grupta diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ve intamuskuler yolun vajinal yola göre daha üstün olduğu savunulmuştur.

Diğer bir randomize çalışmada, 201 hastaya vajinal jel (90 mg/gün) ve intramusküler (50 mg/gün) progesteron luteal destek için verilmiştir.¹⁷¹ İntramusküler progesteron desteği yapılan hastalarda vajinal jel alanlara göre daha yüksek embriyo implantasyonu, klinik gebelik ve canlı doğum oranları izlenmiştir. İki retrospektif çalışmada vajinal jel verilen gruplarda diğer gruplardan daha kötü sonuçlar bildirilmiştir ama bu iki çalışmanın güvenilirliği vajinal progesteron alan hastaların sayısının az olması ve kötü prognostik faktörlere sahip olması nedeniyle tartışılabilir.^{175,176}

Chantilis ve ark, Crinone ve günlük intramuskuler progesteron alan grupların sonuçlarını pozitif BhCG ve klinik gebelik oranları açısından benzer bulmuşlardır.¹⁸⁰

Bir diğer çalışmada Bieber ve ark, 40 yaşın üzerinde her iki gruba da dozu ikiye katlayarak vermişler ve benzer sonuçlar bildirmişlerdir.¹⁷⁷

16 IVF merkezinden vajinal jel (Crinone %8, 90 mg/gün) verilen 1000 siklusun sonuçları değerlendirilmiş ve SART (Society of Assisted Reproductive Technologies Register) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Buna göre, rutin protokol ve vajinal jel verilmesi arasında fark bulunamamıştır.¹⁷⁸ Ayrıca, vajinal yol çalışmadaki hastalar tarafından daha kullanışlı ve daha az ağrılı olarak bildirilmiştir.

Schoolcraft ve ark, retrospektif bir çalışmada vajinal jel ve intramuskuler progesteron kullanımını karşılaştırmışlar ve embriyo transfer başına benzer canlı doğum oranları izlemişlerdir.¹⁷⁸ Bu çalışmada daha önceden intramuskuler progesteron deneyimi olan hastalar vajinal yolu daha kullanışlı ve daha az ağrılı olarak değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da intramuskuler progesteron kullanan grupta 10 (% 29,4) hastada, vajinal progesteron kullanan grupta 9 (% 28,1) hastada 12. gün β -hCG pozitifliği saptandı. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 66 hastanın 19 (% 28,7) tanesinde 12. gün β -hCG pozitifliği saptandı. Embriyo transfer sonrası 12. gün β -hCG pozitifliği yönünden her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İntramuskuler progesteron kullanan grupta 10 gebeliğin 7 (% 20,5) tanesi ile vajinal progesteron kullanan grupta 9 gebeliğin 6 (% 18,7) tanesinde klinik gebelik saptandı. Klinik gebelik oranları için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İntramuskuler progesteron kullanan grupta 1 (% 2,9) hastada, vajinal progesteron kullanan grupta ise yine 1 (% 3,1) hastada klinik abortus izlendi. Her iki grupta ikişer hastada (sırasıyla % 5,8 ve % 6,2) biyokimyasal abortus izlendi. Klinik ve biyokimyasal abortus oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Çalışmamıza dahil olan hiçbir hastada ektopik gebelik oluşmamıştır.

IVF sikluslarında intramuskuler ve vajinal progesteronun mukayese edildiği bir çalışmada endometrial morfoloji ve vaskularite araştırılmış, intramuskuler progesteron (100mg/gün) ya da vajinal progesterone(200mg/gün) endometrium üzerinde benzer etkiler göstermişlerdir.¹⁷⁹

206 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada midluteal serum progesteron düzeyi intramuskuler grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.¹⁸⁰ Buna rağmen her iki gruptada benzer gebelik oranları saptanmıştır.

2010 yılında yapılan ve 544 IVF hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada¹⁸¹ luteal faz desteği amaçlı intramuskuler progesteron kullanan grup ile vajinal

progesteron kullanan grup karşılaştırılmış ve hCG günü bakılan E2 ve progesteron düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada vajinal ve intramuskuler luteal faz desteği alan hastalarda ortalama luteal faz progesteron düzeyleriyle pozitif gebelik testi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hCG günü bakılan E2 ve progesteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,817$).

Çalışmamızda β -hCG pozitif saptanan hastalarla, β -hCG negatif saptanan hastaların ET sonrası 12.gün progesteron düzeylerine bakıldığında, β -hCG pozitif saptanan hastalarda $23,16\pm 16,7$, β -hCG negatif saptanan hastalarda ise $7,22\pm 12,8$ olarak ölçülmüş ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

426 hastayı kapsayan ve ülkemizde yapılan bir çalışmada intramuskuler ve vajinal progesteron kullanan hastalar arasında 12. gün endometrial kalınlık ve E2 düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.¹⁸²

Bizim çalışmamızda da kullanılan 12.gün E2 düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Vajinal progesteronun ET sonrası 7-9. günlerde endometrial kalınlık ve hormonal parametrelere olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada,¹⁸² progesteron desteği alan ve gebelik oluşmayan IVF hastaları ile başarısız fertilizasyon nedeniyle progesteron alamayan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu iki grup aynı zamanda gebelik oluşmuş hastalar ve siklusun midluteal fazındaki (kontrol grubu) hastalar ile de kıyaslanmış. Endometrial kalınlık progesteron alan gebe hastalarda, kontrol grubu ve progesteron almayan hastalara göre daha yüksek ($P < 0,01$) saptanmıştır. Ortalama luteal faz serum E2 düzeyleride progesteron alan gebe grupta progesteron almayan ve kontrol grubuna göre daha yüksek ($P < 0,05$) saptanmıştır. Bu bulgular progesteron desteğinin endometrial kalınlığı arttırarak gebelik oranlarını etkilediğini, dolayısıyla endometrial reseptiviteyi arttırdığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise gebelik oluşan grupta ve gebelik oluşmayan grupta ET günü endometrial rim kalınlığı ve hCG günü endometrial rim kalınlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak intramuskuler progesteron alan grup ile vajinal progesteron alan grup arasında 12. gün endometrial kalınlık ölçümlerine bakıldığında birinci grup için $11,11 \pm 1,74$, ikinci grup için ise $9,79 \pm 2,20$ hesaplandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,005$). İki grup arasında ET günü endometrial

kalınlık ölçümlerine bakıldığında 1. grup için $11,40 \pm 1,58$ 2. grup için ise $11,05 \pm 1,99$ olarak hesaplandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,423$).

Bazı çalışmalarda vajinal yol ile uygulanan progesteron desteği tedavisinde luteal faz kanaması insidansında, intramuskuler kullananlara oranla artış tespit edilmiştir.^{171,172} Aynı çalışma da LF östrojen kullanımının bu kanamaları azalttığı iddia edilmiştir. IVF sikluslarında, gebelik testi öncesi ortaya çıkan lekelenme ya da kanama, hem hekim hem de hasta üzerinde endişeye neden olabilir. Bizim çalışmamızda luteal faz kanaması insidansı değerlendirilmemiştir.

İntramusküler kullanımda, natürel progesteronun yağdaki eriyiği verilmektedir. Bu kullanım yoluna bağlı; ağrılı enjeksiyonlar, inflamatuvar reaksiyonlar ve abseler gibi yan etkiler bulunmaktadır. Bununla birlikte intramuskuler kullanıma bağlı akut eozinofilik pnömoni vakaları bildirilmiştir.¹⁸³

Sonuç olarak vajinal kullanım hasta konforu ve etkinliğe açısından IVF uygulamalarında ilk tercih olarak, yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Vajinal kullanımda; uterin ilk geçiş etkisi ve karaciğerde metabolize olmamasına bağlı, yine kan damarlarına anatomik yakınlığına bağlı olarak dokuda yüksek progesteron konsantrasyonları ve düşük serum düzeyleri gözlenmiştir.

Simunic ve ark'nın¹⁸⁴ yaptıkları çalışmada luteal destek açısından vajinal kullanımın en az intramuskuler kullanım kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda progesteronun vajinal ve intramuskuler verilmesi ile benzer gebelik ve canlı doğum oranları elde edilmiştir, ayrıca vajinal yolla progesteron kullanan hastalar daha çok memnuniyet ifade etmişlerdir. Yardımla üreme tekniklerinde luteal destek sağlamak için vajinal yolla progesteron kullanılması altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. **Mosher WD, Pratt WF.** Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril.* **1991** Aug;56(2):192-3.
2. **Leon Speroff and Marc A. Fritz.** Female infertility. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, LWW, **2005**:1013-1068.
3. **Templeton AA, Penney GC.** The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril.* **1982** Feb;37(2):175-82.
4. **Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B.** Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, **1992**. *Hum Reprod.* 1993 Jun;8(6):977-80.
5. **Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P.** Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril.* **1997** Mar;67(3):521-6.
6. **Valbuena D, Jasper M, Remohi J, Pellicer A, Simon C.** Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Hum Reprod.* **1999** Dec;14 Suppl 2:107-11
7. **Bulun SE, Adashi EY.** The Physiology And Pathology Of The Female Reproductive Axis In: Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed.Saunders, an Imprint of Elsevier Inc, **2008**.
8. **Jones G.** Luteal phase defect:a review of pathophysiology *Curr Opin Obstet Gynecol* **1991**;3:641-648.
9. **Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr.** Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest.* **1984**;73(6):1638-47.
10. **Fauser BC, Devroey P.** Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab.* **2003**;14:236-242.
11. **McCracken JA et al.** Luteolysis: a neuroendocrinemediated event. *Physiol Rev* **1999**;79:263–323.
12. **Duncan WC, McNeilly AS, Fraser HM, Illingworth PJ.** Luteinizing hormone receptor in the human corpus luteum: lack of down-regulation during maternal recognition of pregnancy. *Hum Reprod.* **1996** Oct;11(10):2291-7.
13. **Pabuccu R, Akar ME** Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* **2005** Jun;17(3):277-81. Review

14. **Benadiva CA, Metzger DA.** Superovulation with human menopausal gonadotropins is associated with endometrial gland-stroma dyssynchrony. *Fertil Steril.* **1994**;61(4):700-4.
15. **Balasz J, Jove I, Marquez M, Vanrell JA.** Hormonal and histological evaluation of the luteal phase after combined GnRH-agonist/gonadotrophin treatment for superovulation and luteal phase support in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* **1991**;6(7):914-7.
16. **Olson JL, Rebar RW, Schreiber JR, Vaitukaitis JL.** Shortened luteal phase after ovulation induction with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* **1983**;39(3):284-91.
17. **Lenton EA, Landgren BM, Sexton L, Harper R.** Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br J Obstet Gynaecol* **1984**;91(7):681-4.
18. **Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG.** The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril.* **1994**;61(6):1068-76.
19. **Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I.** Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* **2009**;91(6):2508-13. Epub 2008 Aug 9.
20. **Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA.** Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* **1999**;71(4):614-8.
21. **Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R.** Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod.* **1999**;14(8):1944-8.
22. **Abramowicz JS, Archer DF.** Uterin endometrial peristalsis transvaginal ultrasound study. *Fertil Steril.* **1999**; 54: 51-4.
23. **Daya S, Gunby J.** Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* **2004**; (3):CD004830.
23. **Speroff L, Fritz M. A.** Infertilite. **Erk. A, Günalp. S.** Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, **2007**; 1013, 1014 / 1215-1257
24. **Mohamed AA, Ragaa TM, Gamal I, Al-Inany HG.** *Guidelines to prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility*, in The ESHRE Capri Workshop. **1996.** Milan: Oxford University Press
25. **Stephoe PC, Edwards RG.** After the reimplantation of a human embryo. *Lancet* **1978**; 2:366

26. **Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC.** “Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer.” *Lancet*. **1984** Nov 3;2(8410):1034-5..
27. **Letoon J, Parazzini F.** A controlled study between the use of gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization and embriyo transfer in the management of idiopathic and male infertility. *Fertil Steril* **1987**; 48:3,605-609
28. **Testart J, Plachot M.** World Colloborative report on IVF-ET and GİFT:1989 results. *Hum Reprod* **1992**; 72:2, 362-367
29. **Van Steritegham A, Lice J, Nagy Z.** Use of assisted fertilization. *Hum Reprod* **1993**; 8:1784-1788
30. **Gürbüz R.** *İnfertilite ile ilgili kavramlar ve infertilite sebepleri.* Bölüm 2. Erkek İnfertilitesi (Yaklaşım ve tedavi) Nobel Kitabevi, İstanbul. **1994**; 23-25
31. **Sigman M.** Assisted Reproductive tecnics and Male İnfertility. *The Urologic Clinics of North America* **1994**; 21:3,505-515
32. **Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A.**The age – related decline in female fecundity: a quantitative conrtrolled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1996**; 65:783
33. **Tıraş MB, Aybar F.** *İnvitro* Fertilizasyon (ivf)-intrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (icsi) Endikasyonları. Türkiye Klinikleri, *J Surg Med Sci* **2006**, 2(5):37-41
34. **Donnez J, Casanas-Roux F.** Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril* **1986**; 46:200-4
35. **Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J.** Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after sapingectomy in a randomized conrtrolled trial. *Hum Reprod* **2001**; 16:2403-10
36. **Mukherjee T, Copperman AB, McCaffrey C, Cook CA, Bustillo M, Obasaju MF.** Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embryogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. *Fertil Steril*. **1996**;66(5):851-3.
37. **Johnson NP, Mak W, Sowter MC.** Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* **2001**; 3:CD002125
38. **Dubin L, Amelar RD.** Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* **1971**;22:469–474.
39. **Johnson W.** 120 Infertile men. *Br J Urol* **1975**;47 :230
40. **Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ.** Experience with 425 subfertile male patients, **1978**.

41. **P.N. Barri, B. Coroleu, O. Carreras.** Endometriosis surgery or IVF? Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain, **2006**.
42. **Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodrigez BD.** Laparoscopic endometriosis treatment: Is it better? *Fertil Steril* **1993**;59:35-44
43. **Surrey SE, Schoolcraft BW.** Management of endometriosis-associated infertility. *Obstet. Gynecol. Clin. North Amer.* **2003**;30:193-208
44. **Berube S, Marcoux S, Lanquain M, Maheux R and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis.** Fecundity of Infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* **1998**;69:1034-104
45. **Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosisi.** Ablation of lesions or no treatment in minimal mild endometriosis in infertile women : a randomised trial. *Hum. Reprod.* **1999**;14:1332-1334
46. **Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C.** Effect of endometriosis on invitro fertilization. *Fertil Steril* **2002**;77:1148 56
47. **Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, 2008** assisted reproductive technology success rates, US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. **2010** . <http://www.cdc.gov/art/ART2008/index.htm>
48. **Hughes EG, Brennan BG.** Does cigarette smoking impair natural or as assisted fecundity. *Fertil Steril* **1996**; 66:679
49. **Feichtinger W, Papalambrau K, Poehl M, Krischker U, Neumann K.** Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* **1997**; 14:596
50. **Speroff L, Glass NH, Kase R. G.** *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility.* 6 th edition. **1999**:84,171,213,236,1013,1075,1097,1133.
51. **Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ.** Basal FSH level is a beter predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* **1991**;55:784-91
52. **Beksaç M.S.** *Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik onkoloji.* 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, **2006**.
53. **Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB.** İnhibin –B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* **1998**; 69:474
54. **Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z.** Follicle –stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* **1989**; 51:651

- 55. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ.** Basal follicle – stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* **1991**; 55:784
- 56. Bukmann A, Heineman MJ.** Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* **2001**; 7:581
- 57. 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. *Hum Reprod* **2002**; 17:1519
- 58. Csemiczky G, Harlin J, Fried G.** Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2002**; 81:954
- 59. 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. *Fertil Steril* **2003**; 80:111
- 60. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LF et al.** Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a metaanalysis and comparison with basal follicle–stimulating hormone level. *Fertil Steril* **2005**; 83:291-301.
- 61. Priya BM, Armando E, Hernandez R, Cheongeun O, Tanya M, David H, McCulloh, McGovern PG.** Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles *Fertility and Sterility*, Volume 91, Issue 4, Supplement, **2009**:1595-7.
- 62. Franchin R, de Ziegler D, Olivennes F.** Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* **1994**;9:1607-11.
- 63. Forti G, Krausz C.** Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **1998**;83: 4177-88.
- 64. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP.** Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* **2002**;17:3065-71.
- 65. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J.** Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* **2003**;18:323-7.
- 66. Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH.** A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* **2003**; 80: 350-5.
- 67. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messelian G, Seifer DB.** Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo quality. *Hum Reprod* **2006**;21:159-63.

- 68. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR.** Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* **1999**;72:63.
- 69. Santarano N, Adel T, skurnick JH.** Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women, *Fertil Steril* **1999**;71:658.
- 70. Vollman RF,** The menstrual cycle. Major probl Obstet Gynecol **1977**;7:1-193.
- 71. Zonneveld P, Schetter GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER.** Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women, *Hum Reprod* **2003**;18:495
- 72. Donnez J, Joudel P.** What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* **2002**;17:1424
- 73. Rowland GF, Forsey T, Moss TR, Steptoe PC, Hewitt J, Darougar S.** Failure of in vitro fertilization and embryo replacement following infection with Chlamydia trachomatis. *J In Vitro Fert Embryo Transf* **1985**; 2:151
- 74. Lunenfeld E, Shapiro BS, Sarow B, Sarow I, Insler V, Decherney AH.** The association between chlamydial – specific Ig G and Ig A antibodies and pregnancy outcome in an in vitro fertilization program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* **1989**; 6:222
- 75. Licciardi F, Grifo JA, Rosenwaks Z, Witkin SS.** Relation between antibodies to Chlamydia trachomatis and spontaneous miscarriage following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* **1992**; 9:207
- 76. Monsour R, Aboulghar M, Serour G.** Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1990**; 54:678
- 77. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA.** In vitro fertilization in unstimulated cycles; the University of Southern California experience. *Fertil Steril* **1992**; 57:290
- 78. Claman P, Domingo M, Garner P, Leader A, Spence JEH.** Natural cycle in vitro fertilization – embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil Steril* **1993**; 60:298
- 79. Fahy UM, Cahill DJ, Wardle PG, Hull MG.** In vitro fertilization in completely natural cycles. *Hum Reprod* **1995**; 10:572
- 80. Ng EH, Chui DK, Tang OS Lau EY, Yeung WS, Chung HP.** In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *J Reprod Med* **2001**; 46:95

- 81. Ingerslev HJ, Hojgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U.** A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* **2001**; 16:696
- 82. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A.** Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet.* **2003** Jan;80(1):49-53.
- 83. Mamiko W, Tsuyoshi K, Seichiro N, Michiko F, Maki M, Kohta S, Mariko S, Shuji H, Kazuhiko H.,** Effect of repeated administration of clomiphene citrate at two different times on the endometrium in patients *Reproductive Medicine and Biology* **2004**; 3: 153–157 undergoing intrauterine insemination
- 84. Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S.** Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin – releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* **2002**; 78:1068
- 85. Engel JB, Ludwing M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K.** Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins : a suitable approach to „friendly IVF“?. *Hum Reprod* **2002**; 17:2022
- 86. Önvural A:**İnfertilitede GnRH ve Analoglarının Kullanımı: in obstetrik ve jinekoloji sürekli Eğitim Dergisi. Ovulasyon İndüksiyonu Yardımcı Üreme Teknikleri (Eds. Tavmergen E.) **1997**; 1:3-4,254-274.
- 87. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.** The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* **1992**; 58:888
- 88. Daya S.** Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* **2000**; CD001299
- 89. Meldrum D.** GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* **1989**; 44:314
- 90. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P.** Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* **1996**; 11:917
- 91. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J.** Does-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double – blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* **2000**; 15:2333
- 92. Barlow DH.** GnRH agonists and in vitro fertilization. *J Reprod Med.* **1998**;43:245-51.
- 93. Urbancsek J, Witthaus E.** Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1996**; 65:966-71

- 94. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V.** Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: A Cochrane Review. *Hum Reprod* **2003**; 18:2008-17
- 95. Kowalik A, Barmat L, Damario M, Liu HC, Davis O, Rosenwaks Z.** Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med* **1998**; 43:413-417
- 96. 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 gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* **1998**; 69:826-30
- 97. Pinkas H, Orvieto R, Avrech OM, Rufas O, Ferber A, Ben-Rafael Z, Fisch B.** Gonadotropin stimulation following GnRH-a priming for poor responders in in vitro fertilization-embryo transfer programs. *Gynecol Endocrinol* **2000**; 14:11-4
- 98. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R.** New look at endometrial echogenicity : objective computer assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization –embryo transfer, *Fertil Steril* **2000**; 74:274,
- 99. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP.** Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril* **2000**; 73:106
- 100. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM.** Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* **2003**; 79:1051-9
- 101. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA.** Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1990**; 53:302-5
- 102. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD.** Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* **1996**; 65:796-9
- 103. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.** The routine use of gonadotropin-releasing hormone prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* **1992**; 58:888
- 104. Daya S.** Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**; CD001299
- 105. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC, Baracat EC, Freitas V.** Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: A Cochrane Review. *Hum Reprod* **2003**; 18:2008-17

- 106. Kowalik A, Barmat L, Damario M, Liu HC, Davis O, Rosenwaks Z.** Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med* **1998**; 43:413-417
- 107. Scott RT, Navot D.** Enhancement of ovarian responsiveness with mikrodoses gonadotropin releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1996**; 65:796-9
- 108. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW.** Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1998**; 69:419-24
- 109. Fitzgerald PA.** Hypothalamic and pituitary hormone. In Katzung BG (ed), Basic and clinical pharmacology. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, **2001**, pp 625-643.
- 110. Teresa WS.,** Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH incontrolled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* **2002**; 2(3):215-227.
- 111. Kahraman S, Karlıkaya G.** Ovulasyon induksiyonu İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Ureme Teknikleri ve Reprodktif Endokrinoloji Merkezi, **2009**.
- 112. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P.**Ovarian stimulation with HMG: Results of prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelein. European – Cetorelix Study Group. *Hum Reprod* **2000**; 15:526-31
- 113. 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 cetorelix according to multiple dose protocol: A prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* **2000**; 15:1015-20
- 114. Al-Inany H, Aboulghar M.** GnRH antagonist in assisted reproduction: A Cochrane review. *Hum Reprod* **2002**; 17:874-875
- 115. Hernandez ER.** Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: The Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* **2000**; 15:1211-6
- 116. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schrödör AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K.** Tailoring the GnRH antagonist cetorelix aceate to individual patients needs in ovarian stimulation for IVF: Results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* **2002**; 17:2842-5
- 117. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al.** The LHRH antagonist Cetorelix: a review. *Human Reproduction Update* **2000**; 6(4):322-331.
- 118. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al.** The use of a GnRH antagonist (Cetorelix) in asingle dose protocol in IVF-embryo transfer: adose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* **1998**; 13(9): 2411-2414

- 119. Olivennes F.** LH and GnRH antagonists. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **2002**;31(2Pt2):1S25-7.
- 120. Olivennes F, Belcisch-Allart J, Emperaire JC, et al.** Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertility and Sterility* **2000**; 73(2):314-320
- 121. Prakash P, Leykin L, Chen Z, Toth T, Sayegh R, Schiff I, Isaacson K.** Preparation by differential gradient centrifugation is better than swip-up in selecting sperm with normal morphology (strict criteria). *Fertil Steril* **1998**; 69:722
- 122. Van der Zwahlen P, Bertin-Segal G, Geerts L, Debauche C, Schoysman R.** Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swip-up procedures. *Hum Reprod* **1991**; 6:581
- 123. Gerig NE, Maecham RB, Ohi DA.** Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. *Urology* **1997**; 49:239
- 124. Ohi DA, Sonksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM.** Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol* **1997**; 157:2147
- 125.** American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Aug.* **2001**.
- 126. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D.** Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* **2002**: CD002118
- 127. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R.** Intergration of blastocyst transfer for all patients. *Fertil Steril* **2002**; 77:693-61
- 128. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK.** Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* **2001**; 76:863
- 129. Mansour RT, Aboulghar MA.** Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* **2002**; 17:1149
- 130. Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM, Tournaye H, Papanikolaou EG, Donoso P, Devroey P.** The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/ gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril* **2006**;87:504-8.
- 131. Hutchison JS, Zeleznik AJ.** The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology* **1984**; 115:1780-6

132. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* **2002**;77:318-323.
133. Bahar L, Baykal Tülin. The Role of Endometrial Reseptivity in Implantation. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi* **2008**; 1 (2):1-6
134. Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online* **2007**; 14:102-9
135. Leach RE, Khalifa R, Armant R, Brudley A, Das SK, Dey SK, Fazlebas AT. Heparin-binding EGF –like growth factor modulation by antiprogestin and CG in baboon. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86:4520-8
136. Hoozemans AD, Schats R, Lambalk BC, Homburg R, Peter G. A Human embryo implantation: current knowledge and clinical implications in assisted reproductive technology. *RBM Online* **2004**; 9:692-715
137. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smitz J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* **1990**; 5:537-43.
138. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol* **1972**; 112: 1061-1067.
139. Edwards, R.G., IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation IVF - time for a rethink. *Reprod Biomed Online*, **2007**; 15(1): p. 106- 19.
140. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* **1976**; 1:880- 2.
141. Kerin JF, Broom TJ, Ralph MM, Edmonds DK, Warnes GM, Jeffrey R. Human luteal phase function following oocyte aspiration from the immediately preovular graafian follicle of spontaneous ovular cycles. *Br J Obstet Gynaecol* **1981**; 88:1021- 8.
142. Tavaniotou A, Devroey P. Effect of human chorionic gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril* **2003**; 80: 654- 5.
143. Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment – a comparative study. *Reprod Biomed Online* **2006**; 12: 27- 32.
144. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* **2009**;91:2508-13.

- 145. Kolibianakis EM, Bourgain C, Platteau P, Albano C, Van Steirteghem AC, Devroey P.** Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* **2003**;80:464-6.
- 146. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S.** Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductivetechnology (ART) cycles: Results of a randomised study. *J Steroid Biochem mol Biol* **2005**;97:416-20.
- 147. Patki A, Pawar VC.** Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* **2007**; 23: 68-72
- 148. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R.** Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* **1998**; 13: 1968-1974.
- 149. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P.** An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* **2007**; 13: 581- 90.
- 150. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D.** Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* **2000**; 73: 761- 6.
- 151. Ceyhan ST, Basaran M, Duru NK, Yilmaz A, Goktolga U, Baser I.** Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril.* **2008**;89: 1827-30.
- 152. Serna J, Cholquevique JL, Cela V, Martinez-Salazar J, Requena A, Garcia-Velasco JA.** Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* **2008**; 90: 2190-95.
- 153. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M.** Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* **2006**;21:2628-32.
- 154. Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Anniballo R, Iacobelli M, Cobellis L.** Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod* **2002**; 17: 1544- 7.
- 155. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Massobrio M, Holte JG.** Low-dose acetyl salicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* **2008**;90:1685-91.
- 156. El-Toukhy T, Sunkara SK, Khairy M, Dyer R, Khalaf Y. Coomarasamy A.** A systematic review and metaanalysis of acupuncture in in vitro fertilisation. *BJOG* **2008**; 115: 1203- 13.

- 157. Albano C, Grimbizis G, Smitz J.** The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* **1998**;70:357-9.
- 158. De Jong D, Macklon NS, Fauser BC.** A pilot study involving minimal ovarian stimulation for in vitro fertilization: extending the 'follicle-stimulating hormone window' combined with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* **2000**;73:1051-4.
- 159. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, Messinis IE.** vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.12.058.
- 160. Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F.** Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod* **2006**;2:905-908
- 161. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, Muasher SJ.** Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* **2001**;76:1140–3.
- 162. Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Mourad LM, Serour GI, Mansour RT.** Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod* **2008**;23:857-862.
- 163. Ludwig M, Diedrich K.** Evaluation for an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2001**;80:452-66.
- 164. Pritts EA, Atwood AK.** Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Human Reproduction*. **2002**; 17:2287
- 165. Smitz J, Bourgain C, Devroey P, Camus M, Wisanto A, Van Steirteghem AC.** The luteal phase after GnRH analogues- HMG or clomiphene –HMG superovulation: Endocrinology and endometrial morphology. In: Calaf Alsinaj eds. GnRH y Analogos en Medicina Reproductiva. *Barcelona* **1990**.p.163-8
- 166. Kubik CJ.** Luteal phase dysfunction following ovulation induction. *Semin Reprod Endocrinol* **1986**; 4:293-9
- 167. Hutchinson - Willams K, Lunenfeld B, Diamond MP, Lavy G, Boyers SP, DeCherney AH.** Human chorionic gonadotropin, estradiol and progesterone profiles in conception and nonconception cycles in vitro fertilization program. *Fertil Steril* **1989**; 52:441-445
- 168. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A.** Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* **2004**;19:1806–10

- 169. Veysman B, Vlahos I, Oshva L.** Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg Med* **2006**;47:472–5.
- 170. Phy JL, Weiss WT, Weiler CR, Damario MA.** Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* **2003**;80:1272–5.
- 171. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH.** A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in vitro fertilization embryo transfer cycles. *Fertil Steril* **2001**;76:1144–9.
- 172. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein MD.** Comparison of Crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: interim analysis of a prospective randomized trial. *Fertil Steril* **2008**;89:485–7.
- 173. Zarutskie P, Phillips J.** A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* **2009**;92:163–9.
- 174. Abate A., Perino M., Abate FG.** Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer: a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* **1999**;16:203-6.
- 175. Sartor S., Webster B., Robbins L., Pitts K., Turczynski C.:** Crinone for luteal phase support is associated with lower clinical and ongoing pregnancy rates in an in vitro fertilization (IVF) programme. *Fertil Steril.* **1998**; 70(Suppl 1)S225-5 (Abstract)
- 176. Damario M. A., Goudas V.T., Session D.R., Hammit D.G., Dumesic D.A.:** Crinone 8% vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril.* **1999**;72:830-6.
- 177. Bieber E.J., Barness B., Cohen D.P., Smith G.D., Miller A.M., McFadden C.M. et al.:** IVF pregnancy rates are unaffected by the use of Crinone 8% compared to intramuscular (im) progesterone. *Fertil Steril.* **1998**; 70 (Suppl 1): S227-8
- 178. Levine H.** Luteal support from the vaginal progesterone (P) GEL Crinone 8% preliminary results of multicentered trial show higher pregnancy rates than historical controls. 47th Meeting Society For Gynecologic Investigation, Chiago, IL, 22-25 March **2000**.
- 179. Ragni G, Piloni S, Rossi P, Carinelli S, De Lauretis L, Vegetti W.** Endometrial morphology and ultrasound vascular findings. A randomized trial after intramuscular and vaginal progesterone supplementation in IVF. *Gynecol Obstet Invest* **1999**;47: 151-6.
- 180. Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI, Johns DA, Madziar VA, McIntire DD.** Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* **1999**; 72: 823-9.

- 181. Mohamed F. Mitwally, Michael P. Diamond, Mostafa A. vaginal** micronized progesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer *Fertility and Sterility, Volume 93, Issue 2, 15 January 2010*, Pages 554-569
- 182. Semra Kahraman M.D.a, S. Hale Karagozoglu Guvenc Karlikaya MD.** Reply of the Authors: Progesterone administration route in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles Istanbul Memorial Hospital, Assisted Reproductive Technologies and Reproductive Genetics Center, Istanbul, Turkey April 9, **2010**.
- 183. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A.** Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* **2004**; 19: 1806-1810.
- 184. Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D.** Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utregestan capsules, used for luteal phase support. *Fertil Steril* **2007**; 87: 83-87.
- 185. Tarek A. Gelbaya, Maria Kyrgiou, Ioanna Tsoumpou, Luciano G. Nardo** The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis *Fertil Steril* **2008**;90:2116–25.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Mehmet Murat IŞIKALAN
Doğum Tarihi ve Yeri	: 29.07.1979 / Siverek - Şanlıurfa
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Hacıömer Mah. 11. Sok. No:11, Siverek/ŞANLIURFA
Telefon	: 0 (505) 616 71 84
Fax	: -
E. mail	: muratisikalan@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	: -
Görev Yeri	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Dernek Üyelikleri	: Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
Alınan Burslar	: -
Yabancı Dil(ler)	: İngilizce