



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ANTAGONİST PROTOKOL İLE UYARILMIŞ  
İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU (İCSİ)  
SİKLUSLARINDA ELDE EDİLEN OOSİT BAŞINA DÜŞEN  
ESTRADIOL SEVİYESİNİN EMBRİYO KALİTESİ VE CANLI  
DOĞUM ORANI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Emine UMDE ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA**

**2017**

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

**ANTAGONİST PROTOKOL İLE UYARILMIŞ  
İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU (İCSİ)  
SİKLUSLARINDA ELDE EDİLEN OOSİT BAŞINA DÜŞEN  
ESTRADIOL SEVİYESİNİN EMBRİYO KALİTESİ VE CANLI  
DOĞUM ORANI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Emine UMDE ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. İbrahim ESİNLER**

**ANKARA  
2017**

## TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum ve tez çalışmamda büyük özveri gösteren, yardımlarını esirgemeyen başta değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr.İbrahim ESİNLER'e

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı Prof. Dr. Serdar GÜNALP'e ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimi sürecimde çok değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım diğer bütün hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, tüm görevli hemşire ve personele,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, şükür sebebim, büyük destekçilerim sevgili anne, babama ve kardeşlerime,

Destek ve yardımlarını esirgemeyen eşime ve hayat enerjim kızıma,

En içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

**Dr.Emine UMDE ÇELİK**

## ÖZET

**Çelik Umde E., Antagonist protokol ile uyarılmış intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (icsi) sikluslarında elde edilen oosit başına düşen estradiol seviyesinin embriyo kalitesi ve canlı doğum oranı üzerine etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.**

Çalışmamızın materyalini 2010 – 2016 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde intrasitoplazmik mikro enjeksiyon (ICSI) uygulanan 1315 olgu oluşturdu. Çalışmaya yaşları 20-35 arasında olan, en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememiş ve yardımcı üreme teknik (YÜT) endikasyonu olarak infertilite nedenlerinden herhangi birine sahip olan, daha önce YÜT siklusu denenmiş veya denenmemiş hastalar dahil edildi. Hastalar hCG günü bakılan estradiol seviyelerinin toplanabilen oosit sayısına oranına göre 5 gruba ayrıldı. E2/Oosit oranı <100 olanlar Grup 1, 100-200 olanlar Grup 2, 200-300 olanlar Grup 3, 300-400 olanlar Grup 4 ve >400 olanlar Grup 5 şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmamızın sonucunda; Hastaların yaş ortalaması en düşük Grup 1'de, en yüksek Grup 5'te saptanmıştır. Hastalara adet 3. günü bakılan bazal USG de sayılan antral folikül sayıları en fazla Grup 2 ve 4'te saptanmıştır. Hastalara Hcg günü bakılan USG de tespit edilen 17 mm ve üzeri folikül sayısı en fazla Grup 3'te saptanmıştır. Hastalardan toplanan M2 fazındaki oosit sayısı açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır. En fazla M2 oosit Grup 2'de toplanmıştır. Hastalardan toplanan immatur oosit sayısı M2 faz oosit sayısı gibi en fazla 2. Grupta toplanmış ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elde edilen embriyolardan 2. gün 4 ve üzeri hücre içerenlerin ortalama sayısı ve 3. Gün >7 ve üzeri hücre içerenlerin ortalama sayısı en fazla Grup 2'de bulunmuştur ve diğer gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır. Hastalara embriyo transfer edilme oranları en fazla Grup 2'de (%90) ve en düşük Grup 5'te (%74) şeklindedir. Hastaların klinik gebelik sonuçları en az Grup 5'te (%38,9) izlenmiştir. Bu gebeliklerin Grup 1'de %73,1'i , Grup 2'de 76,5'i, Grup 3'te%81,4'ü, Grup 4'te %75'i ve Grup 5'te %77,1'i canlı doğumla sonuçlanmıştır. Hastaların tedavi monitorizasyonu sırasında ve sonrasında OHSS nedeniyle hospitalize edilme oranları en fazla ve Grup 5'te (%6,4) ve en az Grup 4'te (%1,3) izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Östradiol, Antagonist Protokol, İnfertilite, Gebelik Oranları.

## ABSTRACT

**Çelik Umde E., Effect of estradiol level per oocyte obtained in anticyst protocol-induced intracytoplasmic sperm injection (icsi) cycle on embryo quality and live birth rate, Hacettepe University Faculty of Medicinei Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara, 2017**

The material of our study was composed of 1315 patients who underwent intracytoplasmic microinjection (ICSI) between 2010 and 2016 at Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology. Patients in our study who have had at least 20 -35 years of age, who have had at least one year of unprotected sexual intercourse and who have had any of the causes of infertility as an indication for assisted reproductive technique (ART), have previously tried or have not tested ARC cycles. Patients were divided into 5 groups according to the ratio of estradiol levels on hCG date to the number of collectable oocytes. E2 / Oocyte ratio <100 Group 1, group 100-200, group 2, group 200-300, group 3, group 300-400, group 4, and group 400 were classified as group 5. As a result of our work; The mean age of the patients was lowest in group 1 and highest in group 5. The number of antral follicles counted on the 3rd day of the study as the basal USG were found in Groups 2 and 4 at most. On the day of Hcg, ultrasonography revealed that the follicle number of 17 mm and over was detected in Group 3 at most. There was a significant difference between the groups in terms of number of oocytes in M2 phase collected from the patients. Up to M2 oocytes were collected in Group 2. The number of immature oocytes collected from patients was found to be statistically significant compared to other groups. From the obtained embryo, on the second day, average number of cells containing 4 and over, on the third day average number of cells containing 7 and over found to be the highest in Group 2 and a significant difference was found compared to the other groups. The rate of transfer of diseased embryos is highest in group 2 (90%) and lowest in group 5 (74%). The clinical pregnancy outcomes of the patients were at least in Group 5 (38.9%). These pregnancies were 73.1% in Group 1, 76.5% in Group 2, 81.4% in Group 3, 75% in Group 4 and 77% in Group 5, 1 resulted in live birth. The rates of hospitalization for OHSS during and after treatment monitoring were highest in Group 5 (6.4%) and at least in Group 4 (1.3%).

Keywords: Eostradiol, Antagonist protocol, Infertility, Pregnancy rates.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	v
TABLolar .....	vii
GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnfertilite .....	3
2.1.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi .....	4
2.1.2. İnfertilite Nedenleri.....	14
2.1.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) .....	20
2.1.3.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI) .....	20
2.1.3.2. İn vitro Fertilizasyon (IVF) .....	21
2.1.3.3. Over Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) .....	32
3. MATERYAL VE METOD .....	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	43
KAYNAKLAR .....	49

**KISALTMALAR**

<b>A</b>	: Antral
<b>AMH</b>	: Antimüllerian Hormon
<b>DHEAS-S</b>	: Dihidroepiandrostenedion Sülfat
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>ET</b>	: Embriyo Transferi
<b>ETO</b>	: Embriyo transfer oranı
<b>F</b>	: Follikül
<b>FO</b>	: Fertilizasyon oranı
<b>FSH</b>	: Follikül Stimulan Hormon
<b>GIFT</b>	: Gamet intrafallopian transferi
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Releasing Hormon
<b>GnRH-a</b>	: Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
<b>H</b>	: Hücre
<b>hCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>HMG</b>	: Human Menopozal Gonadotropin
<b>HSG</b>	: Histerosalpingografi
<b>ICSI</b>	: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
<b>IM</b>	: İntramuskuler
<b>IMO</b>	: İmmatur oosit sayısı
<b>IO</b>	: İmplantasyon oranı
<b>IUI</b>	: İntrauterin İnseminasyon
<b>IVF</b>	: İn Vitro Fertilizasyon
<b>İS</b>	: İnfertilite süresi
<b>KOH</b>	: Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon

<b>LH</b>	: Luteinizan Hormon
<b>M2O</b>	: Metafaz 2 oosit sayısı
<b>MAR</b>	: Mixed antiglobulin reaction
<b>MESA</b>	: Mikroepididimal sperm aspirasyonu
<b>MII Oosit</b>	: Metafaz 2 oosit
<b>MPA</b>	: Medroksi Progesteron Asetat
<b>OHSS</b>	: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
<b>OIBD</b>	: Ovulasyon induksiyonu başlangıç dozu
<b>OPU</b>	: Oosit Pick Up
<b>PGT</b>	: Preimplantasyon Genetik Tanı
<b>PKO</b>	: Polikistik Over
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>r-FSH</b>	: Rekombinant Follikül Stimülan Hormon
<b>r-LH</b>	: Rekombinant Luteinizan Hormon
<b>TESA</b>	: Testiküler sperm aspirasyon
<b>TPMS</b>	: Total Progresif Motil Sperm
<b>TSH</b>	: Troid Stimülan Hormon
<b>TU</b>	: Toplam unite
<b>TYS</b>	: Toplam yumurta sayısı
<b>uFSH</b>	: Üriner folliküler stimulan hormon
<b>UP</b>	: Üriner proteinler
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>YÜT</b>	: Yardımcı Üreme Teknikleri



**TABLolar**

<b>Tablo 2. 1.</b> Semen Analizi Referans Değerleri (WHO) .....	11
<b>Tablo 2. 2.</b> Sperm Terminolojisi.....	12
<b>Tablo 2. 3.</b> Spermilerin Motilitesi .....	13
<b>Tablo 2. 4.</b> Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırılması (WHO Sınıflaması) .....	18
<b>Tablo 2. 5.</b> İnfertil Çiftlerin Ortalama Siklus Başına Gebelik Oranları. ....	20
<b>Tablo 2. 6.</b> GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar .....	24
<b>Tablo 2. 7.</b> Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi .....	29
<b>Tablo 2. 8.</b> Genel Embriyo Değerlendirmesi.....	30
<b>Tablo 4. 1.</b> Gruplar arası demografik özellikler ve kullanılan gonadotropin dozları. ....	39
<b>Tablo 4. 2.</b> Gruplar arası veri analiz sonuçları .....	40

## 1. GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle hiçbir korunma yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebelik elde edilememesidir. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık %85-90'ında ilk bir yıl içerisinde gebelik elde edilmektedir.

Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'i infertildir. Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmamasını tanımlarken, sekonder infertilite daha önce gebelik elde edilmiş ancak en az 1 yıl korunmasız ilişkiye rağmen yeni bir gebeliğin olmamasıdır. Otuzlu yaşlarda infertilite oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı gerçekleşir (1).

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT= Assisted Reproductive Technology, ART) insan üreme hücrelerinin (oosit ve sperm) vücut dışında fertilizasyonu ile embriyo elde edilmesini sağlayan yöntemlerin tamamını kapsamaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri; IVF (In vitro fertilization), GIFT (Gamete intrafallopian transfer), ZIFT (Zygote intrafallopian transfer), PZD (Partial zona dissection), SUZI (Subzonal insemination), TET (Tubal embriyo transfer) ve POST (Peritoneal oocyte and sperm transfer) gibi geliştirilmiş değişik yöntemleri içerir. İlk ve hala en sık kullanılan yöntem, in vitro fertilizationdır. Ek olarak spermin elde edilme tekniği ve sperm enjeksiyonu YÜT'nin bir başka komponentidir. Tek spermin oosit sitoplazması içine enjeksiyonu, ICSI (intracytoplasmic sperm injection); testislerden sperm aspirasyonu, TESA; testislerden sperm ekstraksiyonu, TESE; mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu, MESA; yardımcı embriyo tutunma tekniği (assisted hatching) ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) geliştirilen diğer teknolojilerdir. IVF, eksojen gonadotropinler kullanılarak yapılan kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile başlatılmaktadır. Sonrasında gelişen folliküller transvajinal ultrasonografi eşliğinde toplanır. Folliküllerden elde

edilen oositler laboratuvar ortamında eşten alınan uygun spermiler ile fertilize edilir. İşlem sonucunda elde edilen embriyolar anne adayına transfer edilir.

Biz bu çalışmamızda, Antagonist protokol ile uyarılmış İCSİ sikluslarında oosit başına düşen estradiol seviyesinin embriyo kalitesi ve canlı doğum oranı üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnfertilite

Fertilitenin populasyon genelinde azalmasının sebepleri; Kadınlarda eğitim ve kariyere yönelik çalışma isteğinin artması, bununla ilişkili olarak çocuk doğurma yaşının ilerlemesi, geç yapılan evlilikler ve boşanma sıklığının artması, kontrasepsiyon teknikleri ve aile planlaması hizmetlerinin gelişmesi, infertiliteye neden olabilen cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması, üreme fonksiyonlarında bozukluğa ve anormal ovulasyona neden olan obezitenin artmasıdır.

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45 e karşın %1-4) (2).

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki infertilite nedenleri arasında en iyi anlaşılmiş olanıdır. Korunmanın yasak olduğu doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılmış çalışmalar yaş artışı ile fertilitenin azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır (3). Normal bir çiftin 1 ovulatuvar siklusta gebe kalma şansı %30'dur, 3 ayda bu oran % 57, 6 ayda % 72, 1 yılda % 85 ve 2 yılda % 93'e çıkmaktadır.

Gözlemsel çalışmalardan ve kontrasepsiyon kullanmayan doğal populasyonlardan elde edilen verilere göre; 40 yaş sonrası % 95 oranında doğurganlık kapasitesi azalmaktadır (3,4).

İnfertilite nedenleri toplumlar ve yaş grupları arasında az da olsa farklılıklar gösterir. İnfertil çiftlerin nedene yönelik gruplandırılması şu şekilde olmaktadır (5);

- %15-20 oligo-anovulasyon
- %30-40 tubal nedenler

- %45- 50 erkek faktörü
- %10 açıklanamayan infertilite

Sadece kadın faktörü incelendiğinde;

- %40 ovulatuvar bozukluklar,
- %40 tubal ve pelvik nedenler,
- %15 nedeni açıklanamayan infertilite tanıları fertilitte problemleridir (5,6).

### **2.1.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi**

#### **Anamnez**

YÜT ile elde edilen başarı oranları yaş arttıkça düşer. Yaşlı kadınlarda gençlere göre elde edilen oosit ve gelişen embriyo sayısı az ve implantasyon şansı daha azdır (6,7). Taze embriyo ve oositlerin kullanıldığı YÜT sikluslarında gebelik ve canlı doğum oranları 31 yaşından sonra düzenli olarak azalır. Embriyo transferi başına canlı doğum oranları; 35 yaş altında %41,1, 35-37 yaşlarında %35,1, 38-40 yaşlarında %25,4, 41-42 yaşlarında %14,5 olarak bulunmuştur (7,8).

Bu nedenle hastanın yaşı sorgulanmalıdır. Yaşlanmanın uterus üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yaşla birlikte benign uterus patolojilerinde (leiomyom, endometrial polipler, adenomyozis) artış saptanmakla birlikte kadınlarda fertilitteye olumsuz etkisini gösteren çok az çalışma vardır (9,10,11,12).

Açıklanamayan infertilite gruplarında diğer hastalara oranla sıklıkla daha uzun infertilite süresi saptanır. Daha önce elde edilmiş bir gebelik durumu kadında ve erkekte bu dönem içinde anatomik ve hormonal sistemin yeterliliğini gösteren bir kanıttır.

Menstruasyonun düzenli olması ovulasyonun normal olduğunu yansıtır. Düzensiz seyrek veya sık menstruasyon dönemleri ovulatuvar bozukluk olarak değerlendirilmelidir. Menstruasyon sırasında dismenore, disparoni, fokal hassasiyet ve kul-de-sac nodularitesi peritoneal patolojileri özellikle endometriozisi akla getirir.

Geçirilmiş operasyon veya pelvik inflamatuvar hastalık hikayesi, pelvik enfeksiyon, septik abortus, rüptüre apandisit, geçirilmiş ektopik gebelik, abdominal myomektomi veya adneksiyal cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır.

Tiroidle ilgili hastalıklar, galaktore, hirsutismus, diabet gibi sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Daha önce gebelik oluşup oluşmadığı önemlidir çünkü sekonder infertilite de tedavi daha kolay ve prognoz genellikle daha iyidir. Daha önceki infertilite tedavileri, uygulanan ilaçlar, over yanıtı, uygulanan tedaviler ve sonuçları sorgulanmalıdır. Sidara içiciliği fertilitate açısından değerlidir ve sorgulanması ovulatuvar problemlere yaklaşım açısından önemlidir. Kadının partnerinin sigara içiciliği de fekundabiliteyi olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir.(13)

### **Genel Fizik Muayene**

Tiroid muayenesinde tiroid bezinde genişleme, nodül, hassasiyet veya galaktore tespit edilmesi endokrin problemler açısından uyarıcı olur (12). Hirsutismus varlığı ve derecesi hiperandrojenizm takibi açısından önem taşır (11).

### **Jinekolojik Muayene**

Jinekolojik muayenede saptanacak bozukluklar infertilitenin açıklanmasında rol oynayabilir. Vajinal enfeksiyon ve servikal erezyonlar jinekolojik muayene esnasında değerlendirilmelidir. Pap smear testi

alınmalıdır. Vajinal enfeksiyon saptanırsa tedavi edilmelidir. Klamidyal enfeksiyonların YÜT'de başarı şansını düşürdüğü ve erken gebelik kaybı riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (14,15).

### **Ultrasonografi**

Uterus boyutları, pozisyonu, kontur düzeni ve myometriyumun homojenitesi, myomatöz yapıların endometrium kavitesi ile ilişkisi incelenmelidir. Endometrium kalınlığı, yapısı, siklusun fazı ile uyumu, intrakaviter patolojilerin (endometrial polip, submuköz myom) varlığı değerlendirilir (16,17). Her iki adneksiyal alan görüntülenmeli. Overlerin yerleşimi, özellikle antral foliküllerin sayısı, eğer varsa kistik veya solid oluşumlar değerlendirilir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi over rezervini tahmin etmede belirleyicidir (18).

### **Laboratuvar İncelemeleri**

Hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonları, over rezervinin taranması amacıyla menstruel kanamanın 2.-3. gününde FSH, LH, östradiol (E2), inhibin B seviyeleri ile belirlenir.

- Bazal serum FSH seviyelerinin >15-20 IU/ l seviyesinde bulunması fertilitenin azalması yönünde anlamlıdır.
- 2. gün serum östradiol (E2) değerlerinin >50 pg/ml olması ovulasyon indüksiyonu sırasında kötü prognozla bağlantılıdır (18).
- Siklusun 3. gününde İnhibin B > 45 pg/ml olması iyi prognoz işaretidir (18,19).
- Prolaktin, TSH, serbest T4 gibi aksın çalışmasına etkisi olabilecek hormon düzeyleri değerlendirilir.

- AMH düzeyi menstruel sikludan bağımsız olarak antral folikül sayısı hakkında bilgi verir.
- Hirsutismus saptanan olgularda androjen düzeyleri incelenir (18).
- Kan grubu belirlenmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır.
- Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti- HIV, Rubella IgG ve IgM, Toksoplazma IgG ve IgM gibi serolojik çalışmalar yapılmalıdır (18).

### **Histerosalpingografi (HSG)**

Uterin kavite içerisine serviksten bir kateter ile kontrast madde verilerek X-ışınları yardımıyla görüntülenmesine dayanan temel tanı yöntemidir. İnfertiliteye neden olabilecek uterin kavitenin konjenital anomalileri ve organik patolojilerin tanımlanmasında kullanılabilir. Müllerian anomaliler, intrakaviter kitle varlığı, intrauterin sineşi ve adezyonların varlığı infertilitenin sebeplerini ortaya koyabilir. İşlem menstruasyon bitiminden sonraki 2-5. günlerde yapılmalıdır. Gebelik şüphesi, aktif vajinal kanama, pelvik enfeksiyon varlığında yapılmamalıdır. İnfertil vakaların % 30-50'sinde fallop tüpleri tek yada iki taraflı okluze tespit edilmektedir (18). HSG değerlendirmesinde, her iki fallop tüpünden kontrast madde geçişinin gözlenmesi ve kontrast maddenin fimbrial çıkış sonrası dağılımı tubal faktörün değerlendirilmesinde önem arz eder. Pelviste belli bölgelerde kontrast maddenin göllenmesi bize adezyonları düşündürür. Laparoskopi ile HSG korelasyonu % 60- 70 oranında bulunmuştur (20).

### **Histerosonografi (Salin İnfüzyon Sonografisi)**

Uterin kaviteye ait patolojilerin non-invaziv olarak görüntülenmesi işlemidir. Uterin kavite içerisine ince kateter yardımıyla steril serum fizyolojik verilerek kavite duvarları birbirinden ayrılır. Ultrasonografi ile de kavitedeki patolojiler (endometrial polip, submuköz myom, sineşiler, uterin anomaliler) değerlendirilir. İşlem menstruasyon bitiminde foliküler fazda yapılmalıdır(HSG



gibi). Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda kavitenin değerlendirilmesi önerilmektedir (21).

### **Histeroskopi**

İntrauterin anomalilere infertil çiftlerde % 10-62 oranında rastlanmaktadır. Bu patolojiler özellikle YÜT kullanılacak hastalarda implantasyonu olumsuz etkilemektedir. Kavitedeki patolojilerden şüphelenildiğinde kaviteyi tam olarak değerlendirmek ve saptanan patolojileri tedavi etmek amacıyla kullanılan altın standart yöntemdir. Endoskopik cerrahi direkt olarak intrauterin patolojinin boyutunu, şeklini ve yerleşim yerini direkt olarak göstermektedir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı veya erken gebelik kayıpları olan olgularda sorunun tanımlanması ve tedavi imkanı sunan bir yöntemdir (22).

### **Laparoskopi**

Tubalardan geçişin değerlendirilmesi, myomlar, adezyonlar, tubal hasar ve endometriozis gibi pelvik patolojilerin tanısında, uterus, overler, tüplerle ilişkili diğer patolojilerin tanınması ve aynı zamanda tedavisine olanak sağlayan bir yöntemdir. Servikal yoldan verilen metilen mavisi ile tubaların açıklığı değerlendirilir. Tanı sonrası tıkanıklıkların açılması, adezyonların giderilmesi gibi cerrahi tedavi olanağında sağlar. Ancak invaziv bir yöntem olması sebebiyle infertil çiftlerin değerlendirilmesinde ilk tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır (23).

## Over Rezervinin Değerlendirilmesi

### a) Hormonal Testler

- **FSH**

Erken foliküler fazdaki (siklusun 3. günü) serum FSH konsantrasyonu en basit ve en sık uygulanan ovaryan rezerv ölçüm yöntemidir (24,25). FSH değeri ve FSH/LH oranı yükseldikçe IVF için maksimum E2 (östradiol) düzeyi, toplanan oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum olasılığı azalmaktadır (24,25,26). Birçok laboratuvar 3. gün serum FSH değerini 10-15 IU/L üzerininde anormal kabul etmektedir. FSH değerleri sikluslar arasında dalgalanma gösterebilir (26,27). FSH' nın en az bir kere yüksek saptanması bile zayıf over rezervi yönünden anlamlı kabul edilir (28).

- **E2 (östradiol)**

Erken foliküler fazdaki östradiol düzeyide over rezervi hakkında bilgi verir. E2 seviyesinin < 45 pg/ml olması gerekir. FSH gibi 3. günde E2 (östradiol) düzeyinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) kötü cevabı öngörülebilir (29).b3. gün her iki değer yüksek olması over yanıtının kötü olacağını gösterir. Önceki siklustan kalan persiste kistik bir yapı E2 'nin yüksek seviyede ölçülmesine neden olabilir (30,31).

- **İnhibin-B**

Granüloza hücrelerinden salgılanır. FSH salınımını inhibe eder. Azalan over rezervi ile paralel olarak inhibin-B seviyesi azalır. 45 pg/ ml altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, tedavi iptal oranının yüksek olduğu saptanmıştır (29,32).

- **Anti-Müllerian Hormon (AMH)**

AMH Erkeklerde fetal seks farklılaşması döneminde sertoli hücrelerinde üretilir ve müllerian kanalların regresyonuna sebep olur (33). AMH'nun büyüme sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığı saptanmıştır (34,35). Kadınlarda preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanır. Salınım premordiyal follikülün değişimi ile başlar ve follikül 2-6mm çapa ulaşıncaya kadar devam eder. AMH seviyeleri çalışmaların sonucunda elde edilen oosit sayıları ile serum AMH düzeyinin orantılı olduğu bulunmuştur. 0.5-1.26 ng/ml değer düşmesi 3-5 yıl içerisinde perimenapozal değişim olacağına göstergesi olarak kabul edilir. Siklusun herhangi bir zamanında bakılabilir, mensruel siklustan etkilenmez (36,37).

- **b) Ultrasonografik Over Ölçümleri**

Over rezervinin azalmaya başlaması ile birlikte, erken foliküler fazda ultrasonografik olarak tanımlanabilen 2-10 mm arasındaki antral foliküllerin sayısındaki azalma, FSH konsantrasyonlarındaki artıştan daha önce ortaya çıkar. Ultrasonografi ile antral foliküllerin sayımı, IVF programlarında toplanacak oositlerin sayısının tahmininde yardımcı olabilir. Her iki overde toplam 15 ve daha üzeri antral folikül izlenmesi durumunda overlerin cevabının iyi olacağı öngürülür. Her iki overde toplam 5 veya daha az antral folikül izlendiği durumda gonadotropin uyarısına over yanıtı oldukça kısıtlı olacaktır (38, 39). Antral folikül sayısına göre yapılan değerlendirme, tedavi şeması ve ilaç dozlarını ayarlamamızda bize yardımcıdır (40,41).

Buna göre:

- Grade I Overler; 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.
- Grade II Overler; 4-6 AF bulunur. KOH'a cevap yetersizdir.
- Grade III Overler; 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.

- Grade IV Overler; PCO ya da PCOS benzeri olup, bunlarda foliküler atrezi ya da artmış OHSS riski vardır.

Küçük overler (<3cm<sup>3</sup>) stimülasyona kötü cevap verirler ve IVF'de yüksek siklus iptal oranlarına sahiptirler (39).

Transvajinal pulse doppler USG'de ölçülen tepe sistolik akım hızının (PVS) KOH'a yanıtı prediksyonda en iyi test olduğu saptanmıştır (42).

### Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi

Kötü semen analizi infertil çiftlerin % 20 sinde infertilitenin tek sebebidir. En az 4 hafta ara ile 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi ile elde edilen ayrı 2 spermiogram örneği alınır. İnfertil erkeklerin % 25-40 kadarında herhangi bir neden bulunmamaktadır. % 6.2 infertil erkekte kromozomal anomaliler saptanmaktadır. Varikosel, infertil erkeklerde en sık tespit edilen patolojidir. Spermatik venlerde valvüler yetmezlik halinde oluşur, % 90 sol testiküler venedir. İnfertil erkeklerin % 40-50 'sinde görülür ve semen kalitesini bozar (43). Normal değerleri belirlemekte Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır (Tablo 1) (44).

**Tablo 2. 1. Semen Analizi Referans Değerleri (WHO)**

Parametre	Alt referans limiti
Semen hacmi (ml)	1,5 (1,4-1,7)
Toplam sperm sayısı (10 <sup>6</sup> /ejakülat)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10 <sup>6</sup> /ml)	15 (12-16)
Toplam motilite (PR+NP, %)	40 (38-42)
İleriye doğru hareketlilik (PR, %)	32 (31-34)
Vitalite (canlı sperm %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (normal formlar, %)	4(3,0-4,0)
Uzlaşılan diğer eşik değerler	
pH	≥7,2
Peroksidaz pozitif lökositler (10 <sup>6</sup> /ml)	<1,0
MAR testi (partiküllere bağlı hareketli sperm, %)	<50
İmmunobead test (boncukların bağlandığı hareketli sperm, %)	<50
Seminal çinko (µmol/ejakülat)	≥2,4
Seminal früktoz (µmol/ejakülat)	≥13
Seminal nötral glikozidaz (µU/ejakülat)	≥20

Sınırdaki semen anormalliğinde intrauterin inseminasyon için sperm hazırlanması anormalliği düzeltebilir ancak minimum 10 milyon motil sperm olması gerekir. Gelişen tekniklerle çok ciddi erkek infertilitesinin dahi ICSI yöntemiyle tedavi edilebileceği gösterilmiştir (45). Normal sperm konsantrasyonu  $> 15 \times 10^6$  /ml ve totalde  $39 \times 10^6$  /ml dir (44). Ejekülasyon olmaması (aspermi) veya ejakulat hacminin azlığı retrograd ejakülasyonu, ejakulatuar kanal tıkanıklığını, hipogonadizmi veya konjenital bilateral vas deferens agenezisini akla getirmelidir (46).

**Tablo 2. 2. Sperm Terminolojisi**

Aspermi	Semen yok (retrograd ejakülasyon var ya da yok)
Astenozoospermi	İleri hareketli spermelerin (PR) yüzdesi alt referans limitin altında
Astenoteratozoospermi	Hem ileri hareketli spermelerin (PR) hemde morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesi alt referans limitlerinden düşük
Azoospermi	Ejakülatta hiç sperm yok (uygulanan değerlendirme yönteminin kantitatif analiz limitine göre)
Kriptoospermi	Taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen satrifülenmiş pellette gözlenir
Hemospermi (hematospermi)	Ejakülatta eritrositlerin varlığı
Lökospermi (lökosito-spermi, piyospermi)	Ejakülatta eşik değer üstünde lökosit varlığı
Nekrozoospermi	Ejakülatta düşük yüzdede canlı ve yüksek yüzdede hareketsiz sperm
Normozoospermi	Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu), ileriye doğru hareketli (PR) ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri
Oligoastenozoospermi	Alt referans limitlerinden düşük, toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu) ve ileri hareketli spermatozoa yüzdesi
Oligoastenoteratozoospermi	Toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu), ve hem ileri hareketli (PR) hemde morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesinin alt referans limitlerinden düşük oluşu
Oligoteratozoospermi	toplam sperm sayısı ve morfolojik inceleme sonucunun alt referans limitlerinden düşük oluşu
Oligozoospermi	Alt referans limitinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)
Teratozoospermi	Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal sperm

Sperm morfolojisinin WHO kriterlerine göre normal değeri  $> \% 4$  iken, Kruger strict kriterlerine göre normal değeri  $> \% 14$  olmalıdır (Tablo 1).

**Tablo 2. 3. Spermilerin Motilitesi**

+ 4 veya A	Hızlı doğrusal hareket
+3 veya B	Yavaş doğrusal hareket
+2 veya C	Yerinde hareket
+1 veya D	Hareketsiz

Motil spermilerin, toplam sperm sayısına oranı yüzde olarak motiliteyi verir. Konsepsiyon ihtimali motilitenin % 60 'a yaklaşmasıyla artar (47). Ejakülattan çok az veya hiç sperm elde edilemediği durumlarda diğer sperm elde etme teknikleri IVF veya ICSI için kullanılabilir.

- **Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)**

Konjenital bilateral vas deferans yokluğu veya düzeltilemeyen tıkanıklıkları olan olgularda mikro cerrahi yöntemi ile sperm elde etme yöntemidir. MESA yönteminde; lokal veya genel anestezi uygulandıktan sonra skrotum üzerine küçük bir insizyonla işleme başlanır, tunika vajinalisler açılarak epididimisler görülür. Operasyon mikroskopu ile 8-15 büyütme altında epididimal tunika açılır, tıkalı epididimisin proksimal kısmındaki en fazla motil sperm taşıyan dilate tübüllere girilir. Tübül içeriği aspirasyonla alınır. Elde edilen spermier değerlendirilir, immotil veya motiliteleri düşük ise proksimalden tekrar aspirasyon işlemi yapılır. Uygun spermier elde edilince hemostaz sağlanarak anatomiye uygun şekilde dokular kapatılır ve işleme son verilir (47).

- **Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) ve Aspirasyonu (TESA)**

Obstrüktif olmayan azospermide veya epididimal sperm aspirasyonu başarısız olan olgular da açık mikrocerrahi ile dondurma işlemi için perkütan biyopsi veya testis aspirasyonu ile sperm elde edilen işlemdir. TESE yönteminde; lokal anestezi uygulandıktan sonra önce skrotum sonra tunika vajinalis açılır. Tunika albuginea üzerine yapılan 2-3 mm'lik kesiden bir miktar testis dokusu ince doku makası ile kesilerek doku elde edilir ve

değerlendirilmesi için 1 ml HEPES 'li yıkama mediumun içine konur. Eğer sperm bulunmaz ise işleme testisin diğer bölümlerinden doku alınarak devam edilir. Sperm bulununca hemostaz yapılarak dokular anatomik yapılara uygun şekilde kapatılır (48). TESA yönteminde; lokal anestezi uygulandıktan sonra testis dokusu bir elin iki parmağı arasında sıkıştırıldıktan sonra içine HEPES'li medium çekilmiş insülin enjektörü takılan 19-21 G'luk kelebek iğnesi ile testis içine girilir. Aspirasyon işlemi yapılır. Elde edilen materyal sperm varlığı yönünden incelenir (48,49).

### **2.1.2. İnfertilite Nedenleri**

Aşağıdaki basamaklardan biri veya birkaçındaki problem infertilite sebebi olabilmektedir (49).

1- Sperm, ovulasyon dönemlerinde servikste depolanmalı, fallop tüplerine ilerlemeli, oosit dölleme kapasitesine sahip olmalıdır,

2- Düzenli matür oosit ovule olmalıdır,

3- Serviks spermi tutmalı, olgunlaştırmalı ve fallop tüplerine geçişi sağlamalıdır,

4- Fallop tüpleri oositi yakalamalı sperm ve oluşan embriyonun transportunu sağlamalıdır,

5- Uterus ve endometrium implantasyona hazır olmalıdır.

#### **a) Anatomik Bozukluklara Bağımlı İnfertilite**

##### **Uterin Sebepler**

Tüm infertilite nedenlerinin % 2-5'ini oluşturmaktadır. Konjenital defektleri; uterus, fallop tüpleri, serviks ve üst vajenin oluşumunu sağlayan müllerian kanalların komplet yokluğu (Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu), arkuat uterus, vajinal septum gibi anomaliler oluşturmaktadır. Sekonder

infertilitede dilatasyon ve küretaj, zor doğum, intrauterin araç, geçirilmiş cerrahi sonrası endometrit, adezyon veya sineşi (Asherman Sendromu) ile endometrial kavitenin parsiyel yada total tıkanıklığı oluşabilir. Özellikle intramural ve submüköz myomlar kaviteye bası oluşturarak obstetrik komplikasyonlara ve implantasyon bozukluğuna neden olabilmektedir (49,50).

### **Servikal Sebepler**

Servikal faktörler ile ilişkili infertilite % 5-10 oranında izlenir. Servikal mukus ovulasyondan 24-48 saat önce daha ince, sulu, asellüler, elastik ve alkali hal alarak sperm transportunu kolaylaştırır. Sperm mukus etkileşimindeki anormallikler infertilitede servikal faktör olarak değerlendirilir (49,50).

### **Endometrial Sebepler**

Endometriumun, progesteron yetmezliğine bağlı olarak luteal fazda desteklenmemesi sonucu implantasyon problemleri oluşabilir. Endometrial reseptivite açısından endometrial proteinlerin salınımını, anormal integrin/adezyon moleküllerini, T hücre ve natural killer aktivitelerini, embriyotoksik faktörlerin sekresyonunu ve uterin perfüzyon anormalliklerini endometrial sebepler arasında sayılabilir (51,52).

### **Tubal Sebepler**

İnfertil çiftlerin % 30'unda tubal veya peritoneal anormallikler saptanmaktadır. Proksimal ve distal tubal tıkanıklıklar, hidrosalpink, pelvik adezyonlar, hafif-ileri endometriozis, önceki tubal cerrahi, pelvik inflamatuvar hastalık gibi nedenler tubal ve peritoneal faktörler arasındadır. Tubal anatomi HSG veya laparoskopi ile değerlendirilir. Tubal sterilizasyon yapılmış olgularda mikrocerrahi ile tekrar tubal ağızlaştırma mümkün olsada kötü cerrahi prognoza sahiptir, cerrahi istemeyenlerde IVF cerrahi tedaviye



alternatiftir (53). Tespit edilen hidrosalpinkste tedavi seçenekleri drenaj, distal tubal fenestrasyon ile birlikte veya tek başına proksimal tubal ligasyon ve salpenjektomidir (54). Periadneksiyal adezyonlar genelde infertilite ile ilişkilidir ve adezyolizis sonrası gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir (56). Cerrahi sonrası spontan gebeliklerin çoğu 6-12. ayda elde edilmektedir, daha uzun süre beklemenin faydası yoktur.

Endometriozis etkin oosit tutulumunu, uygun oosit gelişimini veya erken embriyogenezi önleyerek, bozulmuş adneksiyal anatomi ve azalmış endometrial reseptivite ile kendini gösteren infertilite nedenidir. İleri evre endometriozisde konservatif cerrahiyi takiben IVF uygun tedavi yöntemidir. Hastalarda yaş ve eşlik eden infertilite nedenleri düşünülerek tedavi planlanmalıdır (57).

### **b) Erkek Faktörüne Bağımlı İnfertilite**

Erkek infertilitesi infertil çiftlerin % 30'unda tek nedendir. Hafif ama önemli semen bozukluklarında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. IUI başarısız ise ve tedavi olanağı yoksa ejakülattan, epididimden veya testislerden elde edilen spermiler (MESA, TESA, TESE ) ile IVF veya ICSI uygulaması yapılabilir.

IUI için en iyi sonuçlar total motil sperm sayısı > 10 milyon, normal morfoloji > %14 ise alınır. 1 milyondan az total motil spermde veya % 4'den az morfolojide nadiren gebelik elde edilir (58,59).

### **c) Açıklanamayan İnfertilite**

% 10-30 oranında görülür. Bu grupta ilk basamak tedavide 3-6 siklus klomifen sitrat + IUI, ikinci basamakta gonadotropinler ile KOH + IUI, son seçenek IVF önerilmektedir (60,61). Üç yıldan sonra spontan gebelik şansı düşüktür. Hastanın yaşı ileri ve over rezervi düşük ise klomifen sitrat veya

gonadotropin + IUI 3-4 siklus denenmiş sonuç alınamamış ise IVF ile tedaviye devam edilmesi zaman kazanılması açısından değerlidir (62).

#### **d) İmmunolojik Nedenler:**

İnfertil kadınlarda otoantikor oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45 e karşın %1-4) (2).

#### **e) Genetik Nedenler:**

Turner sendromu, X kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilité ve fekundabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasında yer almaktadır (2).

#### **f) Ovulatuvar Bozukluklara Bağımlı İnfertilite**

Anovulasyon veya ovulasyon disfonksiyonu menstruel siklus sıklığını ve süresini etkilemektedir. Oligomenorenin en sık sebebi polikistik over hastalığı (PKOS) olup üreme çağındaki kadınların % 14'ünde bulunarak infertilitenin sık sebeplerindendir. Anovulasyon ise amenore ile bulgu vermektedir. Primer amenore genelde gonad gelişim defektleri, Turner Sendromu (45X) ile ilişkilidir. Sekonder amenore en az 3 siklus ovulasyonun olmamasıdır. Ciddi endokrin disfonksiyonu yapan hastalıklar da neden olabilir ancak en sık prematür over yetmezliği ile karşılaşılmaktadır (63).

Foliküler fazda mid-luteal serum progesteron düzeyi < 1 ng/ml 'dir. Beklenen menstruasyondan 7 gün önce > 3 ng/ml düzeylerinde olması ovulasyon göstergesidir. 10 ng/ml düzeyi luteal faz eksikliğinin olmadığını, korpus luteumun progesteron ürettiğini gösterir. Foliküler fazda yapılan, dominant folikülün büyüme takibi rüptür öncesi 18-25mm boyutlarına dek izlenebilir. Folikülün takiplerde kaybolması ve Douglas'da sıvı varlığı ovulasyonu gösterir (66,67,68). Progesteronun termojenik etkisinden

yararlanarak vücut ısısı artışı takibiyle ovulasyon zamanı tespit edilebilir. 0.4-0.8 °C artış izlenir. Isı artışı 10 gün sürer (69). Siklusun 21-24. günlerinde yapılan endometrial biyopside sekretuar endometriumun bulunması ovulasyonu destekler (70). Anovulasyon nedeniyle korpus luteum oluşmadığı ve progesteron üretimi gerçekleşmediği için anovulatar kadınlarda endometrium devamlı foliküler fazdadır, artmış östrojen uyarısıyla sürekli proliferasyon göstermektedir. Luteal faz yetmezliği olarak bilinen progesteron üretim defekti endometriumu sekretuar faza getiremediği için implantasyona uygun ortam sağlayamaz, ovulatar disfonksiyon bağımlı infertilite olarak değerlendirilir (71).

Anovulasyon nedenli infertiliteye yaklaşım tedavileri ovulasyon indüksiyonu, cerrahi yaklaşım ve IVF'tir. Klasik ovulasyon indüksiyonu ile bu grupta 2 yılda % 71 oranında kümülatif gebelik elde edilebilir. Yaşı ileri hastalarda IVF ilk seçenek olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anovulatar olguları endojen östrojen, endojen prolaktin ve endojen gonadotropin düzeylerine göre sınıflandırmaktadır (Tablo 4) (72).

**Tablo 2. 4.** Anovulatar Hastalıkların Sınıflandırılması (WHO Sınıflaması)

GRUP I (Hipogonadotropik hipogonadizm)	Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
GRUP II (Normogonadotropik hipogonadizm)	Östrojenik ovulatar disfonksiyon (PKOS)
GRUP III (Hipergonadotropik hipogonadizm)	Over yetmezliği
Hiperprolaktinematik Anovulasyon	

- **Who Grup I (Hipogonadotropik Hipogonadizm):**

Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon söz konusudur. Pulsatil GnRH uygulaması veya human menopozal gonadotropinler (HMG) ile ovulasyon sağlanır. Gebelik oranları HMG ile siklus başına % 25- 30'dur. Bu hastalara kronik düşük doz step-up protokolü uygulanır. Luteal faz desteği yapılır (73). Eksojen GnRH WHO Grup I, Hipogonadotropik hipogonadizmli anovulatar kadınlarda kullanılır. GnRH sürekli pulsatil tarzda pompa yardımıyla uygulanır. Fizyolojik dozlarda gonadotropin salgısını uyararak folikül gelişimi sağlanır.

- **Who Grup II (Normogonadotropik Hipogonadizm):**

Polikistik over sendromu bu grubun çoğunluğunu oluşturur. Bu hastalardaki artmış VKİ anovulasyonu beraberinde getirir. Hastalarda irregüler menstruel sikluslar (35-90 gün), disfonksiyonel uterin kanama, menoraji, metroraji, hiperandrojenizm bulguları, hirsutismus ve obezite saptanır. Azalmış fertilité, artmış gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Bu olgularda ovulasyon sağlanması için kilo kaybetmelerinin ve düzenli egzersiz yapmalarının önerilmesi ilk tedavi seçeneğidir (74,75).

- **Who Grup III (Hipergonadotropik hipogonadizm)**

Endojen gonadotropin düzeyi düşük over rezervli (primordial folikül sayısı azalmış) olgularda oluşur. Vakit kaybetmeden YÜT'ne başvurulması gerekir.

- **Hiperprolaktinematik Anovulasyon**

% 15-20 oranında oligomenoreik kadında hiperprolaktinemi saptanır. İnfertiliteye neden olması GnRH salgısında azalmaya yol açarak hipogonadizm oluşturması nedeniyledir. % 40-50'sinde neden prolaktinomalardır. % 30'unda neden tespit edilemez. % 3-5'inde primer hipotiroidi mevcuttur. Ayırıcı tanı için serum TSH düzeyi bakılmalıdır. Serum prolaktini üst sınırı 30-40 ng /ml dir. Genelde amenore serum prolaktin düzeyleri 100 ng/ml üzerinde ise gözlenir. Prolaktinoma bu düzeyin üzerinde sıklıkla tespit edilir. Galaktore % 30-40 vakada mevcuttur. Hiperprolaktinematik olgunun amenoresi veya infertilitesi varsa prolaktin düzeyinin normale dönmesi sağlanmalıdır. Dopamin agonisti hiperprolaktinemi nedeniyle anovulasyon tedavisinde kullanılır.

### 2.1.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

Yardımcı üreme tekniklerinde, overden ovulasyon sağlanır veya oositler elde edilir, ejakülattan ya da cerrahi yollarla spermiler oositler ile bir araya getirilir, eğer laboratuvar ortamında embriyolar elde edilmiş ise uterin kaviteye transferi sağlanır. İnfertil çiftlerin infertilite nedenlerine uygun seçilecek YÜT tedavileri sonucu elde edilen gebelik oranları belirtilmiştir (Tablo 5), (76).

**Tablo 2. 5.** İnfertil Çiftlerin Ortalama Siklus Başına Gebelik Oranları.

<b>Tedavi uygulanmamış</b>	<b>%1,3-1,4</b>
<b>İntrauterin inseminasyon (IUI)</b>	<b>%3,8</b>
<b>Klomifen Sitrat</b>	<b>%5,6</b>
<b>Klomifen Sitrat +IUI</b>	<b>%8,3</b>
<b>Gonadotropinler</b>	<b>%7,7</b>
<b>Gonadotropinler+IUI</b>	<b>%17,1</b>
<b>IVF</b>	<b>%20,7</b>

#### 2.1.3.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir tedavi yöntemidir. İntrauterin inseminasyon (IUI), spermatozoa'nın direkt olarak uterus kavitesine aktarılması anlamında kullanılır (77). Düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immünite bozukluklarında daha fazla motil spermin fertilizasyon sahasına ulaşması sağlanır. Normal koitus sonrası kadın genital yollarında sperm sayısının  $10^6$  oranında azaldığı belirtilmektedir (78). İnfertil çiftlerde IUI uygulandığında, sadece ovulasyon zamanlaması yapılarak gerçekleştirilen koitlere göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (79). Bu başarıda ovulasyonun daha iyi zamanlanmış olmasının yanısıra daha fazla spermin oosit yakınına aktarılmasının da rolü olduğu söylenebilir (80). İntrauterin inseminasyon başarısının over hiperstimulasyonu ile birlikte uygulandığında arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (81,82,83).

### **2.1.3.2. İn vitro Fertilizasyon (IVF)**

En sık kullanılan YÜT teknikleri IVF, ICSI, GIFT, ZIFT, TET dir. GIFT, ZIFT, TET daha invazif olmalarının yanısıra diğer tekniklere kıyasla avantajlı değildirler. IVF, YÜT arasında en sık kullanılanıdır. Ciddi tubal hastalık, ciddi endometriozis, ciddi erkek faktörü, multifaktöryel infertilite, overyan yetmezlik, yaşa bağlı ya da açıklanamayan infertilite olgularında gebelik oranlarını arttırır. IVF'te sperm sayısı <3 milyon, normal morfoloji < %4 ise oranlar düşüktür. Oligoastenospermi ve teratospermi mevcutsa ilk tercih ICSI dir.

### **İn vitro Fertilizasyon (IVF) Öncesi Değerlendirme**

Over kapasitesine IVF planlanan her kadında bakılmalıdır. 3. gün FSH düzeyi başlanacak uygun gonadotropin dozunu belirlemek için değerlendirilmelidir. Transvajinal ultrasonografi ile overler incelenerek antral folikül sayısı değerlendirilir. Enfeksiyöz hastalıklar tedavi edilmelidir. İmplantasyonu engelleyebilecek submukoz myom, endometrial polip, sineşi tanısı için uterin kavite ultrasonografi, HSG, sonohisterografi veya ofis histeroskopi ile değerlendirilmelidir.

### **Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon (KOH) Seçenekleri**

#### **a) Doğal siklus**

Doğal siklusta bir oosit ve bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik elde edilme şansı diğer yöntemlere oranla daha düşüktür.

#### **b) Klomifen Sitrat**

3. gün başlanan 100 mg klomifen sitrat 5-8 gün kullanılır, normal ovulatuvar kadında 2 veya daha fazla folikül geliştirir. Düşük maliyet, az monitorizasyon gerekliliği nedeniyle en ideal IVF tedavi rejimi olarak kabul edilebilir.

### **c) Klomifen sitrat ve Eksojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi**

5 gün 100 mg/gün klomifen sitrat tedavisine gonadotropin eklenmesi tek başına klomifen tedavisine göre daha başarılıdır.

### **d) Uzun Etkili GnRH Agonistleri ile Yapılan Down Regülasyon Sonrasında Eksojen Gonadotropin Tedavisi ( Long Protokoller)**

Bu güne kadar yapılan tüm çalışmaların sonucunda tekrarlayan invivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH da ani salınım (flare up etki) gerçekleşir, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ile hipofizer desensitizasyon aşaması oluşur. Gonadotropin sentezindeki azalma GnRH-a kullanıldıkça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi LH için doza bağımlıdır. Yine doz ve formülasyona bağlı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH'a refrakter bir period oluşur. GnRH-a nin bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır (84,85).

Bir önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanan GnRH analogu ile hipofizer down regülasyon gerçekleştirilir. Overlerin baskılanmasını takiben gonadotropin uyarısı ile foliküller geliştirilir. Bu sayede senkron folikül gelişimi uyarılırken, LH 'nın erken ve kontrolsüz yükselişi engellenebilir (86). Genellikle adetın 21. günü başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu kullanılır. Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm den büyük folikül yoksa, E2 düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer desensitizasyonun tamamlandığı kabul edilir, GnRH analoguna ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise kullanım süresi E2 düzeyi 50 pg/ml altına düşüncüye devam edilir. Tedavi sürecinde serum E2 düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığının göstergesidir. Tedavinin 5-6. günlerinde ölçülen 100 pg /ml E2 seviyesi dozun yetersiz olduğunu düşündürür ve doz artışına geçilmelidir. 3 gün aralıklarla E2 düzeyi

(her bir 14 mm boyutundaki folikül için 150-200 pg/ml) ve ultrasonografi ile folikül büyümesi izlenir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül elde etmektir. Son folliküler maturasyon için 5000-10.000 IU hCG İ.M uygulaması yapılır. Benzer etki için rekombinant hCG yaklaşık 250 µg dozunda geliştirilmiştir ve şu anda kullanımdadır (87). En iyi gebelik sonuçlarının endometrial kalınlık 8 mm olduğunda elde edildiği bilinmektedir. hCG günü transvajinal ultrasonografi ile ölçülen kalınlık 6 mm altında ise sonuçların olumsuz olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (88). Endometrial kalınlığın 14mm ve üzeri olması kötü prognozla ilişkilidir.

### **Kullanımdaki GnRH agonistleri;**

**a) Leuprolid Asetat:** en sık kullanılan GnRH agonistidir. Ciltaltı enjeksiyon şeklinde 1.0 mg/gün dozunda, 10-14 gün süresince menstruasyon başlayana dek uygulanır, gonadotropin tedavisi başlangıcı ile dozu günlük 0.5 mg'a düşürülür.

**b) Nafarelin Asetat:** İntranasal uygulanan formdur.

**c) Buserelin Asetat:** Ciltaltı veya intranasal kullanılan formdur.

**d) Triptorelin Asetat:** Leuprolid Asetat gibi Ciltaltı uygulanır.

### **Uzun Dönem GnRH-a Protokolü**

Önceki siklusun luteal fazında ve erken foliküler fazda GnRH-a verilmesi ile hem hipofizer hem de overyan desensitizasyon sağlanır. GnRH-a enjeksiyonuna hCG gününe kadar devam edilir. Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber meta analiz çalışmalarında anlamlı fark bulunamamıştır (89). Hipofizer desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoge, siklusta ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre



değişir (84). Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 2. 6.** GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar

GnRH analogu	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 µg	

#### **GnRH analogu 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 µg

#### **Kısa dönem GnRH-a protokolü**

Bu protokolde GnRH-a erken foliküler fazda kullanılmaya başlanır. Bu protokolde kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (90, 91). Standart kısa protokol, over rezervinin kısıtlı olduğu (poor responder ) olgularda tercih edilir. GnRH analogu 1.0 mg/gün dozunda adetın 2-4. günü verilir daha sonra dozu 0.5 mg/gün azaltılır. Gonadotropine adetın 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır. Folikül gelişimi takip edilerek hCG gününe kadar tedaviye devam edilir. Serum FSH değeri artmış, zayıf over rezervli hastalar için iyi bir protokoldür. Yapılan çalışmalarda kısa ve uzun GnRH agonist tedavilerinin benzer iptal ve gebelik oranları bildirilmiştir (92). uFSH ve HMG'yi karşılaştıran 2 metaanalizde, uFSH tek başına kullanıldığında over cevabı açısından daha iyi sonuç vermiş ancak GnRH agonisti kullanılan sikluslarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (93). rFSH ve HMG kullanımları için, GnRH agonisti ile down regülasyon yapılan siklusların karşılaştırmasında, gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır

(94). GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up etkileri sonucu over kistleri gelişmesi veya uzun süreli kullanıma bağlı desensitizasyon sonucu over tükenmişlik sendromu oluşturmaları yan etkileridir. GnRH analogu kullanımıyla flare-up etkisine bağlı bazı hastalarda gelişen folikül kistlerinin varlığını bazı araştırmacılar kötü ovaryan cevap, azalmış oosit ve embriyo sayısı ile daha düşük IVF başarısı ilişkili olduğunu savunmakta olsada aksini düşünen çalışmacılarda vardır (95).

### **e) GnRH Antagonisti Kullanımı**

Önce uyaran sonra inhibe eden GnRH analoglarının aksine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke ederek gonadotropin salgısını inhibe eder.

Agonistlere göre avantajları;

1- Agonistlere göre tedavi süresi daha kısadır,

2- Kullanımdaki amaç LH pikini engellemek olduğundan foliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde ) kullanılır. Böylece E2 seviyesi artışı engellenmez (96,97),

3- Agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığında kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır,

4- Folikül kisti flare etki olmadığı için gelişmez,

5- OHSS riski daha düşüktür (93).

GnRH'ın sentetik analogları olan bu ilaçlar pituiter GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar ve GnRH reseptör çapraz bağlanmasını engellerler. Böylece LH salgılanması üzerinde GnRH-a olduğu gibi ilk flare up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve geri dönüşümlü supresyon yaparlar; desensitizasyon periodu gerektirmezler (98,99). Agonistlerle karşılaştırıldığında antogonistlerin etkisi oldukça doz bağımlı

olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki doz oranına bağlıdır (98). Şimdiye kadar 3 jenerasyon antagonist tanımlanmıştır. Bunlardan 1. jenerasyon histamin salınımı yaptıklarından geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde inflamasyona sebep olurken 2.jenerasyon sadece lokal reaksiyona neden olmaktadır. Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi kısıtlı olup, antioovuluar etkisi 2. Jenerasyonla eşittir. Üçüncü jenerasyon antagonistlerden üzerinde en çok çalışılanları cetorelix ve ganirelix'tir.

- **Multiple doz GnRH Antagonisti Kullanımı**

Gonadotropin tedavisine başlandıktan yaklaşık 5-6 gün sonra en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaştınca, E2 seviyesi 500 pg/ml üzerine çıktığında 0.25 mg/gün dozunda ciltaltı enjeksiyonu şeklinde uygulanır. 96 saat LH pikini geciktirecek cetoreliksin 3.0 mg lık tek enjeksiyon formu, günlük kullanım kadar rahat doz ayarlamasına müsaade etmez. Foliküler maturasyon, hCG gününe dek gonadotropin dozuna ek günlük antagonist dozu uygulanarak takip edilir. Antagonist dozu bazı hastalarda LH düzeyinde aşırı baskılanma yaratacağı için tedaviye HMG ile devam edilmesini öneren çalışmalar mevcuttur (101). Siklusun 5 ya da 6. günü başlayarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonist enjeksiyonları uygulanır (102). Antagonist verilmesinden sonra ganirelix için 4, cetorelix için 6 saat içinde pituiter supresyon tamamen gerçekleşir, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 IU/l seviyesine iner (100). Ganirelix ve cetorelixle yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur (103). GnRH antagonistini önde giden folikül boyutuna göre başlamanın, sabit günde başlamakla eşdeğer olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur (104).

- **Tek doz GnRH Antagonisti Kullanımı**

Normoovuluar kadınlarda tek doz antagonistin geç foliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını erteleyebildiği saptanmıştır (102).

Cetrorelixle 3-5 mg doz ile LH artışı 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (105). Buna göre antagonist 8. günde ya da over cevabı hızlı ise daha önce kullanılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci büyük doz ya da günlük 0,25 mg lık dozlar verilir (106). Geç foliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovülasyona kadar olan oosit gelişimini engellemediği görülmüştür (105). GnRH antagonistleri ile GnRH-a uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda over folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre antagonist protokolde daha az bulunmuştur (107). Agonist siklulara göre antagonist sikluslarda foliküllerin başlangıçta daha hızlı büyüdüğü ve östrodiol seviyesinin daha çabuk arttığı gösterilmiştir (101). Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun kolay olması ve klinik toleransının yüksek olması antagonist protokolünün agonist protokollere üstünlüğüdür.

### **Tedavide Monitorizasyon**

Foliküler gelişimi takip, hCG günün tespit etmek, OHSS den korunmak amacıyla yapılmalıdır. Serum E2 düzeyi ölçülerek ve ultrasonografi ile foliküllerin görüntülenerek uygulanan doz değerlendirilir. Serum E2 düzeyi her zaman folikül büyümesi ile korelasyon göstermez. Ancak fazla plato çizmesi kötü yanıtla ilişkilidir. En iyi sonuçlar 500-1500 pg/ml arasında elde edilir, serum E2 düzeyi 200 pg/ml altında ise genellikle gebelik oluşmaz (108). Ultrasonografi ile takipte foliküllerin 1-3 mm/gün hızında büyümeleri beklenir. Matür folikül olarak değerlendirilebilmesi için folikül boyutunun 18-19 mm olmalıdır. En büyük folikül 18-19 mm ve ardından takip eden en az 3 adet 16-18 mm'lik folikül varlığında hCG uygulamasına karar verilebilir. Siklus süresince endometrium artan E2 seviyesiyle kalınlaşır. Ultrasonografi ile takip edilen bu kalınlığın gebelik sonuçları ile anlamlı birlikteliği vardır. 6 mm 'nin altındaki kalınlıklarda gebelik oranı düşük saptanmıştır.

Gonadotropin tedavisine kötü yanıt veren olgularda yani 3 veya daha az oosit elde edilen ve E2 seviyesi 500 pg/ml altında olanlarda yapılabilecekler;

- Uzun protokolde yüksek dozla başlanması (en fazla 450 IU)
- GnRH agonist dozunun düşürülmesi, gonadotropin başlanıp agonistin kesilmesi
- Klomifen sitrat ve gonadotropinler ile ardışık tedavi uygulaması
- Uzun süreli GnRH analogu yerine GnRH antagonisti kullanılması
- Kısa dönem GnRH analogu kullanılması vb.

### **Folikül Aspirasyonu**

HCG enjeksiyonunu takiben 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu (oocyte pick-up, OPU) yapılır. Standart işlem transvajinal ultrasonografi eşliğinde intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılan lokal anestezi ile toplanmasıdır (109). Vajen steril serum fizyolojik ile yıkanır. Yaralanmayı önlemek için mesanenin boş olmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılır. 16-17 G 'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde foliküllere girilerek sıvı ve oositler aspire edilir. Yeterli folikül boyut gelişimine rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesi boş folikül sendromu olarak adlandırılır. HCG enjeksiyonunun yapılmadığını veya yetersiz olduğunu düşündürmelidir. Tek overden oosit çıkmaması halinde siklusu kurtarmak için hCG dozu tekrar edilerek 36 saat sonra diğer overdeki foliküller aspire edilmelidir (110). Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür fakat endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu izlenebilir (111).

Oosit toplama işlemi sona erdikten sonra korona-kumulus kompleksinin genişliği ve parlaklığı esas alınarak oositlerin maturasyonu değerlendirilir (Tablo 7) (112).

**Tablo 2. 7.** Oosit maturasyonunun değerlendirilmesi

Grade 1(immatür profaz)	Polar cisim yok, germinal vezikül koyu, kompakt kumulus mevcuttur.
Grade2(metafaz1)	Polar cisim var, germinal vezikül yoktur. Kumulus geniş, oosit açık renktir.
Grade3 (metafaz2)	Polar cisim var, ooplasma düzgündür. Kumulus geniş görünümlüdür.
Grade4 (postmatür)	Kumulus yığın halinde veya yok, polar body var, ooplasma koyu görünümlüdür.
Grade5 (atrezik)	Kumulus yok, polar cisim nukleus dejenere görünümlü vakuol mevcuttur.

Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde oositlere denudation (etrafındaki korona-kumulus hücrelerinin temizlenmesi) gerekir. Oositler polar cisimciğin varlığı (MII) veya yokluğu (MI) ya da germinal vezikül (GV) varlığı açısından değerlendirilirler. Matür (MII) oositler mikroenjeksiyon işlemi için önceden hazırlanmış kültür mediumu içeren dropletlere alınırken, immatür oositler (MI ve GV) maturasyonlarını tamamlamaları için yine kültür mediumunda inkübatörde bekletilebilirler.

### **Fertilizasyon- Mikroenjeksiyon İşlemi**

Folikül aspirasyonu sonrasında tüplere alınan folikül sıvısı içeriği laboratuvar şartlarında inverted mikroskop ile incelenir. Olgun oositler en yüksek fertilizasyon oranlarına sahiptir (112). Folikül aspirasyonunun yapıldığı gün erkekten sperm alınmalıdır. Canlı sperm yoksa uygun cerrahi işlemler (TESA, TESE, MESA v.b.) ile sperm elde edilir. Standart IVF için ileri hareketli sperm sayısı (oosit başına 20 milyon sperm) değerlidir. Tek sperm hücrelerinin mikropipet yardımıyla oosit sitoplazmasına yerleştirilmesi işlemine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) denir. Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde oositlerin etrafındaki korono-kumulus hücreleri temizlenir (denudation). Enzimden temizlenen oosit içerisine hareketli ve morfolojisi

normal sperm seçilerek mikroenjeksiyon işlemi yapılır. IVF ve ICSI işleminden bir gün sonra oositler fertilizasyon açısından değerlendirilir. Kesin olarak ayrı 2 pronükleus varlığı fertilizasyon göstergesidir. Embriyolar fertilize olanlar ve olmayanlar olarak ayrıştırılarak farklı medium ortamlarında gelişimleri takip edilir. Sonrasında embriyolar bölünerek blastomer sayıları artar. Embriyolar blastomer sayısı, blastomer büyüklüğü, blastomer nukleusları, blastomer morfolojisi, fragmantasyon varlığı ve yüzdesi kriterlerine göre değerlendirilir. Embriyo değerlendirilmesinde en önemli kriter embriyo blastomer sayısı ve fragmantasyon oranlarıdır (Tablo 8) (112). Embriyoların transferine karar verilirken gradelerine bakılır ve % 50 den az fragmente ve klivajda olan embriyolar transfer edilir.

**Tablo 2. 8.** Genel Embriyo Değerlendirmesi.

Grade1	Eşit büyüklükte düzenli blastomer, fragmantasyon yok
Grade2	Eşit büyüklükte blastomer, az fragmantasyon (< % 25)
Grade3	Blastomerleri eşit değil, fragmantasyon fazla (% 25-50)
Grade4	Blastomerleri eşit değil, fragmantasyon fazla (> % 50)

### **Embriyo Transferi**

Embriyolar pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilse de genellikle 2. veya 3. gün (6-8 hücreli) ve grade 1-2 embriyoların transferi tercih edilir. Blastokist transferinin amacı implantasyon oranlarını arttırmak ve daha iyi gelişen, viable olan embriyoların seçilebilmesini sağlamaktır. Eğer 2. Gün embriyo transferi yapılmayacak ise sonraki evre için hazırlanmış özel mediumlara aktarılarak inkübatörde embriyoların gelişimleri takip edilir. Diğer embriyolar dondurulabilir veya blastokist aşamasına kadar kültür ortamında bekletilebilir. Blastokist aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilir. Litotomi pozisyonunda dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi eşliğinde kateterin serviksten geçişi izlenerek, embriyoların atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilmesi amaçlanır. Mukus, kan ve uterin kontraksiyonların tetiklenmesinden kaçınılır. Deneme transferinin önceden yapılması, yumuşak kataterlerin seçilmesi

sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Uterin kontraksiyonları önlemek için embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm altına bırakılır (113).

### **Luteal Faz Desteği**

Progesteronun embriyo implantasyonu öncesi optimal endometrial maturasyon için ortamda bulunması gerekmektedir. Doğal sikluslarda steroid hormonlar ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşır, 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual periyoddan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı fizyolojik dozların üzerindedir, ancak kısa sürelidir. IVF sikluslarında oosit toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görülmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'ın kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve luteal faz desteğinin önemi ortaya konmuştur. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCG nin üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (114).

Progesteron formları:

- a) Oral tablet (günlük 300-800 mg )
- b) Vajinal jel % 8 (günlük 90 mg )
- c) Vajinal tablet (günlük 100-600 mg )
- d) İntramusküler enjeksiyon (25-50 mg günlük )

Folikül aspirasyonunun ertesi günü luteal faz desteği için progesteron formları veya hCG (3 günde bir 1500-2000 IU dozunda) kullanılabilir. Oral



progesteron kullanımının, vajinal (200 mg günde 3 kez) veya İ.M. (25 mg günde 1 veya 2 kez ) kullanıma göre yeterli oranda progesteron düzeyi sağlayamadığı saptanmıştır (115). HCG nin, korpus luteumu indüklediği, progesteronu ve östrojeni arttırdığı ve etkinliğinin progesterona üstün olmadığı ve OHSS riskini de arttırdığı gösterilmiştir (116).

İntramusküler progesteronun klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. Kas içi yapılan progesteron lokal reaksiyonlara, abselere neden olabilmektedir ancak en yüksek kan düzeyini sağlamaktadır (117). İ.M. ya da vajinal progesterona 2-6 mg oral östrojen eklenmesiyle implantasyon oranının arttığı tespit edilmiştir (118). Gebelikler karşılaştırıldığında intramusküler uygulama, vajinal forma göre daha üstündür (118). Luteal faz desteğine gebeliğin 10-12. haftasına kadar devam edilmesi önerilmektedir.

### **2.1.3.3. Over Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS)**

Over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) eksojen gonadotropin tedavisinin en önemli komplikasyonudur. IVF sikluslarının % 1-10'da görülür. HCG uygulamasından sonraki 3-7. günler arasında görülen erken OHSS, ovulasyon öncesi stimülasyona aşırı cevaptır, hCG'nin akut etkisine bağlı gelişir. HCG enjeksiyonundan 12-17 gün sonra gelişen geç OHSS ise gebelikle oluşan endojen hCG nedeniyle ortaya çıkar ve daha şiddetli seyredebilir. Ovulasyon indüksiyonu sonucu çok sayıdaki folikül ve korpus luteum tarafından VEGF salınımıyla damar geçirgenliğinde artış olmakta, proteinden zengin sıvının damar dışına çıkmasıyla periton, plevrada sıvı artışı, ödem, hiperkonsantrasyon, hipovolemi, anüri, hipotansiyon ve ARDS (Akut Respiratuar Distress Sendromu) gelişebilmektedir (119).

Şiddetli ovaryan hiperstimulasyon sendromunu (OHSS) engelleyebilmek için yapılabilecekler aşağıdaki gibidir:

- Siklus iptali,
- Coasting (1-3 gün gonadotropine ara verilir, GnRH analoguna devam edilir, E2 seviyesi normale gelince hCG ile foliküler maturasyon sağlanır),
- Erken tek taraflı folikül aspirasyonu (oositler toplanır, fertilize edilir embriyolar dondurulur),
- Düşük hCG kullanılması, E2 düzeyi > 3000 pg/ml ve > 5000 pg/ml ise sırayla 5000 ve 3300 IU uygulanmalıdır (120),
- hCG yerine 5000 IU veya 15.000 IU rekombinant LH kullanılması,
- hCG enjeksiyonu sonrasında yüksek moleküler ağırlıklı solusyonların kullanımı (human serum albumini, HAES),
- Luteal fazda yüksek doz İ.M. progesteron kullanılması.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın materyalini 2010 – 2016 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'nde IVF ve ICSI uygulanan 1315 olgu oluşturdu.

Çalışmaya yaşları 20-35 arasında olan, en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememiş ve YÜT endikasyonu olarak infertilite nedenlerinden herhangi birine sahip olan, daha önce YÜT siklusu denenmiş veya denenmemiş hastalar dahil edildi. Oositlerin toplanmasından sonra herhangi bir nedenle embriyo transferi yapılmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların infertilite etyolojisi olarak erkek faktörü, tubaperitoneal faktör, ovaryan faktör ve açıklanamayan infertilite nedenlerinden hangisine dahil olduğu kaydedildi. Hastalar hCG günü bakılan estradiol seviyelerinin toplanabilen oosit sayısına oranına göre 5 gruba ayrıldı. E2/Oosit oranı < 100pg/ml olanlar Grup1, 100-200pg/ml olanlar Grup2, 200-300pg/ml olanlar Grup3, 300-400pg/ml olanlar Grup4 ve > 400pg/ml olanlar Grup5 şeklinde sınıflandırıldı.

#### KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON PROTOKOLÜ

Siklusun 3.günü ovaryan foliküller transvaginal ultrasonografi ile değerlendirildi ve gonadotropin stimülasyonu başlandı. Bu amaçla in vitro olarak üretilmiş rekombinan insan FSH'u içeren follitropin alfa veya follitropin bet ampül cilt altına uygulandı. GnRH antagonisti olarak da iki farklı ajandan biri kullanıldı; cetrorelix içeren flakon 0.25 mg ve ganirelix içeren enjektör 0.25 mg. Adetin 3.günü gonadotropin stimülasyonu başlandıktan sonra lider folikül 13 mm'ye ulaştığı zaman veya kan estradiol seviyesi 400 pg/ml üstünde olduğunda GnRH antagonistlerinden biri cilt altına günlük olarak uygulanmaya başlandı.

Ovaryan folikül gelişimi 1-3 günlük aralıklarla transvaginal ultrason ile takip edildi. 3 adet 17 mm veya daha büyük çaplı folikül elde edildiğinde foliküler olgunlaşmayı sağlamak amacıyla 250 mcg/0.5IU hCG içeren şırınga intramüsküler olarak uygulandı.

Enjeksiyonun yapıldığı gün serum E2 seviyesi ölçüldü. Serum E2 değeri ve toplanan oosit sayısının birbirine bölünmesi ile elde edilen değerlere göre, hastalar 0-100pg/ml arasında, 100 – 200pg/ml arasında 200-300pg/ml arasında 300-400pg/ml arasında ve 400pg/ml'nin üzerinde olanlar şeklinde 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar tüm olgularda, ayrı ayrı olarak yaş, toplam oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, 3. gün 7 ve üzeri hücre içeren embriyo sayısı, 2. gün 4 ve üzeri hücre içeren embriyo sayısı, blastokist sayısı, immatür oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, hCG günü >17mm oosit sayısı, antral folikül sayısı, ovulasyon induksiyonuna başlangıç dozu, kullanılan total gonadotropin dozu, kümülatif gebelik oranları, abortus oranları, klinik gebelik oranları, devam eden gebelik oranları, infertilite süresi, siklus öncesi adet 3. günü bakılan FSH değerleri, implantasyon oranları, fertilizasyon oranları ve OHSS nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı açısından birbirleriyle karşılaştırıldı.

Fertilizasyon başarısızlığı olan, 'oocyte pick up' (OPU) sonucu oosit elde edilemeyen, TESE ile sperm elde edilemeyen, ovulasyon induksiyonu sonucu >18 mm üzerinde folikül saptanmayan, şiddetli OHSS gelişen hastalarda siklus iptal edilmiştir.

HCG uygulandıktan 34 – 36 saat sonra transvaginal ultrasonografi eşliğinde oositler toplandı.

Oosit inseminasyonuna hazırlık amacıyla spermler iki farklı tabakalı yoğunluk (%40 / %80) gradient santrifüj sisteminden geçirildikten sonra modifiye insan tubal sıvı medyum (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) ile yıkanarak hazırlandı. Oositler petri kabında %7 sentetik serum ilave edilmiş modifiye insan tubal sıvı medyum (Irvine Scientific) 37 C'de ve %5 CO2

ortamında inkübe edildi. Embriyo transferi oositlerin toplanmasından 72 saat sonra Wallace kateteri (H.G. Wallace Ltd., Colchester, Essex, İngiltere) veya 11 Labotect kateteri (Labotect GmRH, Gottingen, Almanya) ile gerçekleştirildi. Toplanan oosit ve transfer edilen embriyo sayısı kaydedildi.

### **LUTEAL FAZ DESTEĞİ**

Oositlerin toplandığı günden itibaren vajinal progesteron jel (Crinone %8) günde 1 kez kullanılacak şekilde vaginal yoldan uygulandı.

### **SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Embriyo transferinin 12. gününde kandaki beta-hCG seviyesi ölçüldü. Beta-hCG seviyesi 20 mIU/ml' nin üzerinde olan hastalar gebe olarak kabul edildi. Hastalar 6. gebelik haftasında transvaginal ultrasonografi ile değerlendirildi. Serum  $\beta$ hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden 5-6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımı olan intauterin gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetusun olması devam eden gebelik, serum  $\beta$ hCG pozitifliğini takiben intrauterin gestasyonel kese izlenmeden  $\beta$ hCG değerinin düşmesi biyokimyasal abortus olarak kabul edilmiştir.

### **İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER**

Verilerin analizi Windows SPSS 22 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve olgu yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı ortalamaların kullanıldığı verilerde Student's t testi ile, ortanca değerlerin kullanıldığı verilerde Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır. Nominal değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher 'exact' testi ile değerlendirilmiştir.

Hesaplanan p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 2010 –2016 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde toplam 1315 olgu ile yapılmıştır.

Olguların yaşları 20 ile 35 arasında değişmekte olup, ortalaması 33,5'tur.

Hastaların yaş ortalaması Grup 1' de  $32.3\pm 6,1$ , Grup 2'de  $30,8\pm 5,4$ , Grup 3'te  $31,6\pm 5,5$ , Grup 4'te  $30,8\pm 5,1$  ve Grup 5'te  $32,7\pm 5,5$  olarak tespit edildi. 1. ve 2. Grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,003$ ), aynı şekilde 2.ve 5.Grup arasında da anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Hastaların ortalama infertilite süreleri Grup 1'de  $65\pm 5,5$ ay, Grup 2'de  $61\pm 4,4$ ay, Grup 3'te  $60,3\pm 4,8$  ay, Grup 4'te  $59,2\pm 4,2$  ve Grup 5'te  $65\pm 5,4$  aydır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ).

Hastaların adet 3. Günü bakılan bazal FSH düzeyleri Grup 1'de  $8,1\pm 1,1$  IU Grup 2'de  $6,8\pm 4,6$  IU, Grup 3'te  $7,4\pm 4,4$  IU, Grup 4'te  $11\pm 1,7$  IU ve Grup 5'te  $8\pm 4,9$  olarak bulunmuştur. Gruplar arası anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ).

Hastalara adet 3. Günü bakılan bazal USG'de sayılan antral folikül sayıları Grup 1'de  $13\pm 8,6$ , Grup 2'de  $16,4\pm 10,1$ , Grup 3'te  $16,2\pm 9,9$ , Grup 4'te  $16,9\pm 11,9$  ve Grup 5'te  $15,3\pm 11,6$  olarak kayıt edildi, Grup 1 ve Grup 2 arasında ( $p=0,000$ ), Grup 1 ve Grup 3 arasında ( $p=0.001$ ), Grup 1 ve Grup 4 arasında ( $p=0,001$ ) anlamlı fark bulunmuştur.

**Tablo 4. 1.** Gruplar arası demografik özellikler ve kullanılan gonadotropin dozları.

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
E2/OOSİT	<100pg/ml	100-200pg/ml	200-300pg/ml	300-400pg/ml	>400pg/ml
Yaş(yıl)	32,3±6,1	30,8±5,4	31,6±5,5	30,8±5,1	32,7±5,5
İS(ay)	65±5,5	61±4,4	60,3±4,8	59,2±4,2	65±5,4
Basal AF	13±8,6	16,4±10,1	16,2±9,9	16,9±11,9	15,3±11,6
Basal fsh	8,1±1,1	6,8±4,6	7,4±4,4	11±1,7	8±4,9
Siklus sayısı	354	375	252	140	194
OIBD(ampul)	3,5±1	3,2±1	3,3±1,1	3,2±1	3,4±1
TU	2478±1145	2269±1707	2160±1028	2267±1062	2424±1291

İS: İnfertilite süresi, OIBD: Ovulasyon induksiyonu başlangıç dozu, TU: Toplam unite

Hastalara totalde kullanılan gonadotropin dozları Grup 1'de 2478±1145, Grup 2'de 2269±1707, Grup3'te 2160±1028, Grup4'te 2267±1062 ve Grup5'te 2424±1291 şeklindedir. Totalde kullanılan gonadotropin dozları açısından Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.028$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalara ovulasyon induksiyonuna başlangıç dozları Grup1'de 3,5±1 (ampul), Grup2'de 3,2±1 (ampul), Grup3'te 3,3±1,1 (ampul), Grup4'te 3,2±1 (ampul) ve Grup 5'te 3,4±1 (ampul) şeklindedir. Gruplar arasında ovulasyon induksiyonuna başlangıç dozları açısından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Hastalara Hcg günü bakılan USG de tespit edilen 17mm ve üzeri folikül sayısı Grup 1'de 2,7±2,2, Grup 2'de 3,2±2,8, Grup 3'te 3,3±2,8, Grup 4'te 3,2±2,4 ve Grup 5'te 3±2,4 şeklindedir. Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,02$ ).

Hastalardan toplanan M2 fazındaki oosit sayısı Grup 1'de 6,5±4,7, Grup 2'de 7,7±4,9, Grup 3'te 6,7±4,5, Grup 4'te 6,4±4,1 ve Grup 5'te 4,6±3,6 şeklindedir. Gruplar arasında Grup 1 ve Grup 2 arasında ( $p=0,005$ ), Grup 1 ve Grup 5 arasında ( $p=0,000$ ), Grup 2 ve Grup 3 arasında ( $p=0,04$ ), Grup 2 ve Grup 4 arasında ( $p=0,027$ ), Grup 2 ve Grup 5 arasında ( $p=0,000$ ), Grup 3



ve Grup 5 arasında ( $p=0,000$ ), Grup 4 ve Grup 5 arasında ( $p=0,004$ ) olacak şekilde anlamlı fark bulunmuştur.

Hastalardan toplanan immatur oosit sayısı Grup 1'de  $0,7\pm 1,4$ , Grup 2'de  $0,8\pm 1,3$ , Grup 3'te  $0,7\pm 3$ , Grup 4'te  $0,4\pm 1$  ve Grup 5'te  $0,4\pm 0,9$  şeklindedir. Gruplar arası Grup 1 ve 5 arası ( $p=0,01$ ), Grup 2 ve Grup 4 arası ( $p=0,02$ ), Grup 2 ve Grup 5 arası ( $p=0,001$ ) immatur oosit sayıları açısından anlamlı fark bulunmuş.

**Tablo 4. 2.** Gruplar arası veri analiz sonuçları

	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
E2/OOSİT	<100pg/ml	100-200pg/ml	200-300pg/ml	300-400pg/ml	>400pg/ml
FO(%)	%75,1	%74,4	%72,7	%72,4	%76,2
OIBD(ampul)	3,5±1	3,2±1	3,3±1,1	3,2±1	3,4±1
TU	2478±1145	2269±1707	2160±1028	2267±1062	2424±1291
ETO	%80,5	%90	%86	%84,7	%74
M2O	6,5±4,7	7,7±4,9	6,7±4,5	6,4±4,1	4,6±3,6
3.gün >7H	2,9±2,7	3,4±2,9	3,1±2,5	2,6±2,3	2,2±2,2
2.gün>4H	2,8±2,9	3,4±3	3,1±2,6	2,7±2,2	2,1±2,3
>17mmF	2,7±2,2	3,2±2,8	3,3±2,8	3,2±2,4	3±2,4
OHSS	%4,80	%2,50	%3,60	%1,30	%6,40
Abortus	%15,40	%13,70	%8,50	%16,70	%11,40
Canlı doğum	%24,10	%32,90	%20,30	%11,40	%11,40
IMO	0,7±1,4	0,8±1,3	0,7±1,3	0,4±1	0,4±0,9
Klinik gebelik	%40,10	%41,90	%48,90	%50	%38,90

**FO:** Fertilizasyon oranı, **IO:** implantasyon oranı, **ETO:** Embriyo transfer oranı, **M2O:** metafaz 2 oosit sayısı, **TYS:** Toplam yumurta sayısı, **H:** Hücre, **A:** Antral, **F:** Follikül, **IMO:** immatur oosit sayısı

Elde edilen embriyolardan 2. gün 4 ve üzeri hücre içerenlerin ortalama sayısı Grup 1'de  $2,8\pm 2,9$ , Grup 2'de  $3,4\pm 3$ , Grup 3'te  $3,1\pm 2,6$ , Grup 4'te  $2,7\pm 2,2$  ve Grup 5'te  $3\pm 2,4$  şeklindedir. Gruplar arasında 2. gün 4 ve üzeri hücre içeren embriyo sayıları açısından Grup 2 ve Grup 5 arasında ( $p=0,00$ ) ve Grup 3 ve Grup 5 arasında ( $p=0,004$ ) anlamlı fark bulunmuştur.

Elde edilen embriyolardan 3. gün 7 ve üzeri hücre içerenlerin ortalama sayısı Grup 1'de  $2,9\pm 2,7$  Grup 2'de  $3,4\pm 2,9$ , Grup 3'te  $3,1\pm 2,5$ , Grup 4'te  $2,6\pm 2,3$  ve Grup 5'te  $2,2\pm 2,2$  şeklindedir. Gruplar arasında 3. gün 7 ve üzeri hücre içeren embriyo sayıları açısından Grup 1 ve Grup 5 arasında ( $p=0,03$ ),

Grup 2 ve Grup 5 arasında ( $p=0,00$ ), Grup 3 ve Grup 5 arasında ( $p=0,04$ ) anlamlı fark bulunmuştur.

Gruplar arasında siklus iptal oranları Grup1'de %14,5, Grup 2'de %9,6, Grup 3'te %12,7, Grup 4'te %17,3, Grup 5'te %22,7 olarak bulunmuştur.

Hastaların fertilizasyon oranları Grup1'de %75,1, Grup 2'de %74,4, Grup 3'te %72,7, Grup 4'te %72,4, Grup 5'te %76,2 olarak bulunmuştur. Gruplar arası fertilizasyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalara embriyo transfer edilme oranları Grup 1'de %80,5, Grup 2'de %90, Grup 3'te %86, Grup 4'te %84,7 ve Grup 5'te %74 şeklindedir. Grup 5'te diğer gruplara göre embriyo transfer oranlarında düşüş görülmektedir.

Hastaların klinik gebelik sonuçları Grup 1'de %40,1, Grup 2'de %41,9, Grup 3'te %48,9, Grup 4'te %50 ve Grup 5'te %38,9 şeklindedir. Bu gebeliklerin Grup 1'de %73,1'i, Grup 2'de %76,5'i, Grup 3'te %81,4'ü, Grup 4'te %75'i ve Grup 5'te %77,1'i canlı doğumla sonuçlanmıştır.

Abortus oranları Grup 1'de %15,4, Grup 2'de %13,7, Grup 3'te %8,5, Grup 4'te %16,7 ve Grup 5'te %11,4 şeklindedir.

Biyokimyasal gebelik oranları Grup 1'de %11,5, Grup 2'de %7,8, Grup 3'te %10,2, Grup 4'te %8,3 ve Grup 5'te %11,4 şeklindedir. Bu gebeliklerden sadece 2 tane ektopik gebelikle sonuçlanmıştır ve bu iki hastada Grup 2'de yer almaktadır.

Hastaların tedavi monitorizasyonu sırasında ve sonrasında OHSS nedeniyle hospitalize edilme oranları Grup 1'de %4,8, Grup 2'de %2,5, Grup 3'te %3,6, Grup 4'te %1,3 ve Grup 5'te %6,4 şeklindedir.

---

Elde edilen embriyoların blastokist aşamasına kadar izlenebilme oranları Grup 1'de %34,5, Grup 2'de %41,7, Grup 3'te %40,7, Grup 4'te %45,2, Grup 5'te %27,3 olarak bulunmuştur.

---

## 5. TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyonla 1978 yılında ilk bebeğin doğmasından bu yana tüm dünyada 5 milyon bebek ÜYTE yöntemleri ile dünyaya gelmiştir. Kontrollü ovaryen stimülasyon ile ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek ve başarı oranını arttırmak hedeflenmektedir. Ovaryen stimülasyon protokolleri 1980'li yıllardan itibaren uygulanmakta ve birçok versiyonları tanımlanmaktadır. Bu protokollerin etkinlikleri arasında çeşitli farklar olmakla birlikte, hastaya hangi protokolün uygulanacağı her hasta için bireysel özellikler değerlendirilerek seçilmelidir.

GnRH antagonist protokol menstruasyonla birlikte başlanır 'flare' etki ortaya çıkarmadan desensitizasyonu saatler içerisinde sağlayarak prematür luteinizasyonu önler. Etkisinin hızla ortaya çıkması stimülasyon süresinin kısa olmasını sağlamaktadır. GnRH antagonist protokolün en önemli avantajlarından biri de azalmış OHSS riskidir. Antagonist protokolün dezavantajı ise siklus içerisinde FSH konsantrasyonundaki değişiklikler nedeniyle asenkron foliküler gelişimdir.

GnRH antagonist protokol uygulamalarında sabit ve değişken antagonist uygulamasının birbirine üstünlüğüne bakıldığında, her iki uygulama arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmezken; esnek protokol grubunda kullanılan gonadotropin ve antagonist dozu istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (121).

YÜT sırasında hastalarda ölçülen E2 düzeylerinin IVF prognozunu belirlemedeki rolü halen tartışma konusudur. KOH sırasında oluşan siklusda normal gelişen prosesin dışında oluşabilecek olaylardan biri suprafizyolojik düzeyde serum E2 seviyesine ulaşılmasıdır. Bu yüksek seviyedeki serum E2 değerinin özellikle embriyo ve endometriyal reseptivite üzerindeki YÜT sonuçlarına olan etkisi tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda, hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün ölçülen serum E2 değeri ile gebelik oranları arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (122,123); ancak 1995 yılından sonra

yapılan hiçbir çalışmada iki değişken arasında pozitif yönde bir korelasyon gösterilememiştir (124). Diğer bazı çalışmalarda ise yüksek E2 seviyesinin YÜT sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (125,126). Bu negatif korelasyon iki farklı mekanizma ile açıklanmıştır. Birinci mekanizma uzun süre yüksek seviyedeki E2'e maruz kalan oositlerde ve endometriyumda hücrel ve dokusal değişikliklerin meydana gelmesi, estradiol - progesteron oranındaki değişikliğe bağlı olarak endometriyal reseptivitenin azalması, diğer mekanizma ise artan E2 seviyesinin embriyo üzerine direkt toksik etkisi sonucu embriyonik adhezyonun etkilenmesi, dolayısıyla implantasyonun bozulması şeklindedir. Bunlara ek olarak, literatürde çoğu çalışmada iki değişken arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (127,128).

Orvieto ve ark., GnRH Antagonist protokolü uygulanan hastalarında en yüksek gebelik oranlarının E2/oositin 100-200 pg/ml aralığında elde edildiğini gösterdi (129). Loumaye ve ark. GnRH agonist protokolü uygulanan hastalarında en yüksek gebelik oranlarının (%31,3) E2/oosit oranının 70-140 pg / ml aralığında izlendiğini ve bunun başarılı IVF siklusları için en güçlü belirteç olabileceğini belirtti. (130). Yang ve ark. GnRH agonist protokol uygulanan hastalarda gebelik oranlarının E2/oosit oranının >350 olduğu gruplarda <350 altında olduğu gruplara göre daha düşük olduğunu buldu (%17,9 a %32,8) (131). Bizim çalışmamızda en yüksek klinik gebelik oranlarının Grup 3 ve Grup 4 olduğu, yani E2/oosit oranının 200-400 aralığında olduğu görülmüştür (%48,9 ve %50). En düşük klinik gebelik oranları Grup 5'te yani E2/oosit oranının >400 olduğu aralıkta izlendi (%38).

Peña ve ark. KOH sırasında ulaşılan suprafizyolojik E2 değerlerinin gelişmekte olan oosit ve embriyo kalitesi üzerine olumsuz etki yaratmayacağını belirtmişlerdir. Dahası yüksek E2 değerlerinde daha fazla sayıda oosit ve embriyo elde etmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda, toplam E2 yerine oosit başına E2 araştırıldı. Bu çalışmayla uyumsuz olarak bizim çalışmamızda E2/oosit oranının >400 olduğu grupta embriyo kalitesinin diğer druplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü görülmektedir. Ayrıca bu grupta M2 oosit sayısında diğer gruplara göre anlamlı şekilde

daha düşük olduğu bulunmuştur. M2 oosit sayısının en fazla 2. Grupta (E2/oosit oranı 200-300) olduğu saptanmıştır bunun yanında 3. gün 7 ve üzeri hücre içeren embriyo sayısı ve 2. gün 4 ve üzeri hücre içeren embriyo sayısı yine 2. Grupta daha fazla olduğu görülmektedir.

IVF başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri hasta yaşıdır. Yapılan çalışmalarda yaşın artmasıyla gebelik elde etme ihtimali, IVF başarı oranının düştüğü saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaşından sonraki her senenin sonunda gebelik elde etme ihtimali %11, canlı doğum oranı %13 oranında azalmaktadır (133). Bizim çalışmamızda yaş farkı klinik olarak anlamlı düşünülmesi de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, bunun yanında gebelik oranlarının diğer gruplara göre daha düşük olduğu 5. Grupta (E2/oosit oranı >400) yaş ortalamasının biraz daha büyük olduğu görülmektedir.

Van Loendersloot LL ve ark. yaptığı çalışmada ileri yaş, bazal FSH yüksekliği ve infertilite süresinin uzunluğu ile IVF'te gebelik elde etme şansı arasında ters korelasyon saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda gruplar arası bazal FSH seviyeleri ve infertilite süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Joo ve ark., serum E2 seviyesi 4000 pg/ml' ye kadar arttıkça gebelik ve implantasyon oranının giderek arttığını; ancak bu seviyenin üzerinde gebelik oranlarında düşüş olduğunu göstermişlerdir (135). Blazar ve ark. ise 2500 pg/ml' ye kadar gebelik oranlarının giderek arttığını, E2 seviyesi 2500 pg/ml'ye ulaşıncaya bu oranın plato çizdiğini göstermiştir (136). Her iki çalışmada da YÜT sonuçlarını etkileyen optimal serum E2 düzeyinin olduğu, E2'deki artışa paralel olarak toplanan oosit sayısının da arttığı; ancak oosit sayısının artması ile gebelik oranlarının belli bir E2 değerinden sonra artmayacağı vurgulanmıştır. Buna neden olarak optimal seviyenin üzerine çıkılan sikluslarda endometrial reseptivitenin azalması gösterilmiştir (135). Düşük implantasyon ve gebelik oranı, suprafizyolojik serum östradiol konsantrasyonlarının ve GnRH antagonistlerinin endometrial reseptivite

üzerindeki etkilerinden dolayı oluşmuş olabilir (137,138). Bizim çalışmamızda E2/oosit oranları ile fertilizasyon oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Devroey ve ark., serum E2 değeri yükseldikçe toplanan oosit sayısının, transfer edilen ve dondurulan embriyo sayısının ve kalitesinin arttığını ancak gebelik oranlarının değişmediğini göstermiştir. Yüksek E2 konsantrasyonunun endometriyal reseptiviteyi olumsuz yönde etkilediğini savunmuşlardır (128). Bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da, E2/oosit oranının <100 olduğu 1. Grupta hCG günü >17mm folikül sayısının daha az olduğu saptanmıştır bununla birlikte E2/oosit oranının >400 olduğu 5. Grupta klinik gebelik oranları diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Wu ve ark., farklı serum E2 düzeylerine ulaşmış hastaları oosit fertilizasyonu ve embriyo kalitesi açılarından karşılaştırmış; ancak aralarında anlamlı fark bulmamışlardır. Dolayısıyla oosit ve embriyo kalitesinin yüksek serum E2 değerinden etkilenmediğini savunmuşlardır (139). Bizim çalışmamızda gruplar arasında fertilizasyon oranları açısından fark bulunamamıştır fakat embriyo kalitesinin E2/oosit oranının >400 olduğu grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca Wu ve ark. serum E2 seviyesinin 5000 pg/ml' nin üzerinde olan hastalarda daha düşük gebelik ve implantasyon oranları elde etmişler; bu düşük oranın özellikle endometriyal kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir. Asenkronize endometriyal gelişim, gelişmiş stromaya göre yetersiz kalan glanduler maturasyon, suboptimal endometriyal perfüzyon ve implantasyonla ilgili aberran uterin ekspresyon genleri suçlanmıştır (139).

ABD'de IVF sonuçlarına bakıldığında siklus iptal oranı %10'dur; siklus iptal nedenlerine bakıldığında %80,3'ü oosit elde edilememesi ve fertilizasyon başarısızlığı nedeniyle, %3,8'i aşırı ovaryen yanıt nedeniyledir (140). Kanada'da siklus iptal oranı ise %7'dir, %77,2'si yetersiz ovaryen cevap nedeniyle, %2,9 prematür ovülasyon nedeniyle, %2,1 aşırı ovaryen

cevap nedeniyle, %1,7'si prematür luteinizasyon nedeniyledir (141). Bizim çalışmamızda da siklus iptal oranları benzer şekildedir ve siklus iptal oranlarının E2/oosit oranının >400 olduğu 5. Grupta diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür fakat gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır aynı zamanda bu grupta embriyo transfer oranlarının daha az olduğu görülmektedir.

Al-Inany ve arkadaşlarının 2011 derlemesinde GnRH antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük OHSS oranı (OR 0,43,%95 CI 0,33-0,57) bulunmuştur (142). Pundir ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları meta-analizde PCOS'lu hastalarda orta ve ciddi OHSS ile karşılaşma GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşük orandadır (RR 0.60; 95% CI 0.48–0.76; P < 0.0001) (143). Xiao ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı meta-analizde GnRH antagonist protokol grubunda OHSS görülme oranı belirgin düşüktür (OR: 0.59,95%CI: 0.42,0.82; p= 0.002) (144). Bizim çalışmamızda OHSS oranları açısından anlamlı fark yoktur ve gruplar arasında benzer oranlar görülmektedir fakat E2/oosit oranı <100 (4,8) olan ve >400 (%6,4) olan grupta bir miktar daha fazla olduğu görülmüştür.

Kyrou ve ark., antagonist protokol uygulanan gruplarda hCG günü ölçülen E2 düzeyleri ile gebelik oranlarını karşılaştırmışlar ve E2 düzeyleri ile gebelik oranların arasında korelasyon saptayamamışlardır (145).

Sonuç olarak normal over rezervi olan hastalarda E2 oraları ile gebelik oranları arasında fark saptanamamıştır. Buna ek olarak E2/oosit oranları ile M2 oosit sayısı, kaliteli embriyo elde etme başarısı, antral folikül sayısı ve hCG günü >17mm folikül sayısı gibi yararlı olabilecek parametreler elde ettik.Eostrojen reseptör geninin her bireyede farklı olaması IVF sonuçlarını, oosit ve embriyo kalitesini her bireyede farklı etkilediğini düşünmekteyiz. Bu nedenle eostrojen reseptör genleri ile ilgili hücresel ve moleküler mekanizmaları ve polimorfizmleri başka bir çalışmada araştırılmalıdır.



Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında retrospektif olmasının yanında farklı sayıda hasta grupları ile yapılmış olmasıdır aynı zamanda bizim çalışmamızda USG ile saptanan tüm oositler toplanamamıştır. Gelecekte GnRH antagonist protokollerini kullanan sikluslarda gruplar arası eşit sayıda hasta ile randomize prospektif çalışmaların yararlı olacağı düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. 7 th Edition, 2007: 470-491,1177-1205.
- 2- Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83 (129: 4177-4188).
- 3- Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women, Fertil Steril 1957; 8: 89.
- 4- Guttmacher AF, Factors affecting normal expactancy of conception, JAMA 1956; 161: 855.
- 5- American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female. A practice commitee report, Birmingham, AL, 2000.
- 6- Brugo-Olmeda S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. Reprod Biomed Online 2001; 2 (1): 41-53.
- 7- Balassch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterin insemination for unexplained infertility. Reprod Biomed Online 2004; 9 (6): 664-72.
- 8- Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controled study of implanting capacity and survival of individual embryos after invitro fertilization. Fertil Steril 1996;65: 783.
- 9- Taponen S, Ahonkaillo S, Martikainen H, et al. Prevelance of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and / or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study, Hum. Reprod. 2004; 18: 789.
- 10- Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AN. Embryo quality and developmental potential compromised by age, Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80: 169.

- 11- Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2001 assisted reproductive technology success rates, Centers for disease Control and Prevention, Atlanta GA, 2003.
- 12- Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ*. 2003; 6: 546.
- 13- The ASHRE Capri VWorkshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-732.
- 14- Rowland GF, Forsey T, Moss TR, et al. Failure of invitro fertilization and embryo replacement following infection with clamydia trachomatous. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1985; 2: 151.
- 15- Licciardo F, Grifo JA, Rosenwaks Z, et al: Relation between antibodies to clamydia trachomatous and spontaneous abortion following in vitro fertilization *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992; 9: 207.
- 16- Pritts EA. Fibroids and Infertility: a systematic review of the evidence, *Obstet Gynecol Survey* 2001; 56: 483.
- 17- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on infertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424..
- 18- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Investigation of the infertile couple. In Speroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility*, 5th edition Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. pp 816.
- 19- Seifer DB, Lambert-Messerlain G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-114.
- 20- Baramki TA: Hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2005; 83: 1595.
- 21- Alataş C, Aksoy E, Akarsu C, et al. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography. *Hum Reprod* 1997; 12: 487.

- 22- Yucebilgin MS, Aktan E, Bozkurt K, et al. Comparison of hydrosonegography and diagnostic hysteroscopy in evaluation of infertile patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2004; 31: 56.
- 23- Gomel V, Taylor PJ. Diagnostic laparoscopy in infertility. In Key WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR. *Infertility evaluation treatment.* 330-348. W.B.Saunders, 1995.
- 24- Gurgan T, Urman B, Yaralı H, Duran HE. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using flare-up protocol. *Fertil Steril* 1997; 68: 483
- 25- Muasher SE, Oehninger S, Simonetti S, et al. The value of basal and or stimulated serum gonadotrophin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1998; 50: 298.
- 26- Scott JR RT, Hoffman GE. Prognostic assesment of ovarian reserve, *Fertil Steril* 1995; 63: 1.
- 27- Barrosso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH: LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome, *J Assist Reprod Genet* 2001;18: 499.
- 28- Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, et al. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J.Assist Reprod Genet* 2000;17: 566.
- 29- Kwee J, Elting MW, Schats R, et al. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2003; 18; 1422.
- 30- Smotrich DB, Widra Ea, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman LJ, Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome, *Fertil Steril* 1995; 64: 1136.

- 31- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z, Day 3 estradiol serum concentration as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1995; 64: 991.
- 32- Fıccıoğlu C, Kutlu T, Demirbařođlu S, Mulayim B. The role of inhibin B as abasal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 287.
- 33- Jasso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular antimüllerian hormone: historygenetics, regulation and clinical applications. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 37-41.
- 34- Picard J.Y, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol*. 1984;34(1): 23-29.
- 35- Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.* 2001; 22(5): 657-674.
- 36- Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN, Antimüllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 20-4.
- 37- Fıccıoğlu C, Kutlu T, BađlamE, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006; 85: 592-6.
- 38- Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-510.

- 39- Frattarelli JL, Lauria –Costa DF, Miller BT, et al: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*, 2000; 74: 512.
- 40- Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- 41- Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
- 42- Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Jan;13(1): 26-33.
- 43- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6(6): 811-6.
- 44- World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen, 5th, 2010.
- 45- Van Steirterghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, Wisanto A, Devroey P. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection, *Hum Reprod* 1993;8: 1061.
- 46- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men, *New Engl J Med* 2001;345: 1388.

- 47- Shirivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azospermia *Hum Reprod* 1994;9: 2058.
- 48- Craft I, Tsigotis M, Simplified recovery, preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa, *Hum Reprod* 1995;10: 1623.
- 49- Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams&Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257.
- 50- Rowe P, Comhaire F, Hargreave T. Female partner. In: *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge: Cambridge Press Syndicate of the University of Cambridge; 2000: 40-67.
- 51- Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions and clinical perspectives. *Semin Reprod Med* 2007; 25 (6): 445-453
- 52- Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007;25 (6): 461-475.
- 53- Dubuisson JB, Chapron C, Nos Z, Morice P, Aubroit FX, Garnier P. Sterilization reversal: fertility results, *Hum Reprod* 1995;10: 1145.
- 54- Zeyneloglu HB. Hydrosalpinx and assisted reproduction: options and rationale for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20: 13 (3): 281-6.
- 55- Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2762-9.
- 56- Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al. Treatment dependent and treatment independent pregnancy among women with peritubal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162 (2): 354-7.

- 57- Memarzadeh S, Muse KN, Fox M. Endometriosis. In: Decherney AH, Nathan L, eds. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment 9th edition, 2003: 765-775.
- 58- Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination Int J Androl 2002;25: 277.
- 59- Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. Up to date 2007.
- 60- Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. Obstet Gynecol 1994;83 (2) 189-96.
- 61- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1998; 70: 207-13.
- 62- Aboulgar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility an update. Arch Gynecol Obstet 2003; 267: 177-88.
- 63- Meldrum DR. Evaluation and preparation of the infertile couple for invitro fertilization. In: Gardner DK. Invitro fertilization, a practical approach, 2007.
- 64- Bates GW, Garza DE, Garza MM, Clinical manifestations of hormonal changes in the menstrual cycle, Obstet Gynecol Clin North Am 1990;17: 299.
- 65- Soules MR, McLachlan RI, Ek M, Dahl KD, Cohen NL, Bremner WJ, Luteal phase deficiency: characterization of reproductive hormones over the menstrual cycle J Clin Endocrinol Metab 1989;69: 804.
- 66- Derman S, Adashi EY. Induction of ovulation. Compr Ther 1995 ;21:583-9.
- 67- Macklon NS, Fauser BCJM. Progress in ovarian stimulation. Ann. d'Endocrinol 1999; 60: 137-142.



- 68- De Crespigny L, O'Herlihy C, Robinson H. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139: 636-9.
- 69- Quagliarello J, Arny M, Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges, *Fertil Steril* 1986;45: 334.
- 70- Cooke ID, Morgan CA, Parry TE, Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women, *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79: 647.
- 71- Jones GS, Wentz Ac, The structure and function of the corpus luteum. *Clin Obstet Gynaecol* 1976;3: 43.
- 72- Sperof L, Glass R.H, Kase N.G, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6 th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 487-522 and 1013-1132.
- 73- Burges S and Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism *Human Reprod*, 2001, 16: 2525-32.
- 74- Homburg R, Howles C.M. Low dose FSH treatment in unovulatory infertility with PCOS: Objectives, Results. Effects and Specifications. *Hum Reprod Upd* 1999;5: 493-499.
- 75- White DM, Polson DW, Kiddy D, et al Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3821-3824.
- 76- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-13.
- 77- Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM, et al. Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. *Hum Reprod* 1991; 6: 1241.

- 78- Mortimer D, Templeton AA. Sperm transport in the human female reproductive tract in relation to semen analysis characteristics and time of ovulation. *J Reprod Fertil* 1982; 64: 401.
- 79- McGovern P, Quagliarello J, Arny M. Relationship of within-patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989; 51: 1019.
- 80- Hoing LM, Devroey P, Van Steirteghem AC. Treatment of infertility because of oligoasthenoteratospermia by transcervical intrauterine insemination of motile spermatozoa. *Fertil Steril* 1986; 45: 388.
- 81- Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457.
- 82- DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1607.
- 83- Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991;
- 84- Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Human Reproduction Update* 1998; 4(1): 83-101.
- 85- Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: McGraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
- 86- Daya S, Follicle -stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst rev*. CD000061,2000.

- 87- Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegianin L, Comparison of controlled ovarian stimulation with human menouposal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone *Fertil Steril* 2003;80: 390.
- 88- Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R, New look at endometrial echogenicity: objective computer assisted measurements predict endometrial reseptivity in in vitro fertilization –embryo transfer, *Fertil Steril* 2000;74,274.
- 89- Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*.Pensylvania: Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 839-873.
- 90- Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, RowePS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 102-125.
- 91- Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction* 2002; 17(9): 2287-2299.
- 92- Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarıkamıs B, Camlıbel T, Benhabib M. Clinical pregnancy rates in an IVF program. Use of the flare up protocol after failure with long regimens of GnRH-a *J Reprod Med* 2001;46: 485.
- 93- Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL, High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 65;961: 1996.
- 94- Homburg R, Levy T, Ben-Rafael ZA. Comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;1991; 63: 729- 732.

- 95- Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52: 812.
- 96- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation, *Hum Reprod Update* 2002;8: 279.
- 97- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K, Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol, Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265: 175
- 98- Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
- 99- Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4): 322-331.
- 100- Teresa Wiesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* 2002; 2(3).215-227.
- 101- Al-Inany H, Aboulgar M, GnRH antagonists in assisted reproduction: a cochrane review *Hum Reprod* 2002;17: 874.
- 102- Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4): 322-331.
- 103- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8(3): 279-290.
- 104- Griesinger G, Felferbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation: a treatment regimen of clinician's second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* 2005; 20(9): 2373-2375.
- 105- Ron-El R, Lazrel A, Schachter M, et al. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4): 318-321.

- 106- Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* 1998; 13(9): 2411-2414.
- 107- Olivennes F, Belcisch-Allart J, Empeaire 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.
- 108- Muechler EK, Kohler D, Huang KE, Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone. *Int J Fertil* 1981;26: 273.
- 109- Ditkoff Ec, Plumb J, Selick A, Sauer MV, Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF ) centers, *J Assist Reprod Genet* 1997;14: 145.
- 110- Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S, Recurrent empty follicle syndrome, *J Assist Reprod Genet* 2003;20: 390.
- 111- Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in vitro fertilization, *Hum Reprod* 9: 1759,1994.
- 112- Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Microinjection. *Manuel on Assisted Reproduction* 2000; 377-87.
- 113- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK, Embryo transfer techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001;76: 863.
- 114- Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994;61: 1068-76.
- 115- Pritts EA, Atwood AK, Luteal phase support in infertility treatment: a metanalysis of the randomized trials, *Hum Reprod* 2002;17: 2287.

- 116- Mochtar MG Hogerzeil HV, Mol BW, Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal phase support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1996;11: 1602.
- 117- Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, devroey P, Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments, *Hum Reprod Update* 2000;6: 139.
- 118- Propst AM, Hill JA, Gingsburg ES, Hurwitz S, Politch J, et al. A randomized study comparing Crinone % 8 and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization embryo transfer cycles, *Fertil Steril* 2001;76,1144.
- 119- Golan A, Ron-El R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome following DTrp-6 luteinizing hormone releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988,50(6): 912-6.
- 120- Damario M.A, Barmat L, Liu H.C. et al dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing hormone agonists improves in vitro fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod* 1991;12 (II): 2359-65.
- 121- Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration : meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005; 10(5): 567-570
- 122- Chenette PE, Sauer MV, Paulson RJ. Very high serum estradiol levels are not detrimental to clinical outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54: 858- 863.
- 123- Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of supraphysiologic estradiol levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12: 406-412.
- 124- Kosmas JP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systemic review. *Hum Reprod*. 2004;19(11): 2446-2453.

- 125- Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum estradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995;10: 2432-37.
- 126- Ben-Nun I, Jaffe R, Fejgin MD, Beyth Y. Therapeutic maturation of endometrium in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1992;57: 953- 962.
- 127- Mettler L, Tavmergen EN. Significance of estradiol values in IVF-ET under a combined GnRH analogue-desensitization and simultaneous gonadotropin stimulation for the outcome of pregnancies. *Hum Reprod* 1989;4: 59-64.
- 128- Kyrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens, Van Landuyt L, Devroey P. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod* ;24(11);2902-2909
- 129- Orvieto R, Zohav E, Scharf S, et al. The influence of estradiol/ follicle and estradiol/oocyte ratios on the outcome of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23: 72–75.
- 130- Loumaye E, Engrand P, Howles CM, O’Dea L. Assessment of the role of serum luteinizing hormone and estradiol response to follicle stimulating hormone on in vitro fertilization treatment outcome. *Fertil Steril* 1997;67: 889– 899
- 131- Yang JH, Chen HF, Lien YR, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Elevated E2: oocyte ratio in women undergoing IV and tubal ET. Correlation with a decrease in the implantation rate. *J Reprod Med* 2001;46: 434–438
- 132- Peña JE, Chang PL, Chan L, Zeitoun K, Thornton MH, Sauer MV. Supraphysiological estradiol levels do not affect oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Hum Reprod* 2002;17(1): 83-87.

- 133- Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan EA Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002– 2005. *Human Reproduction*. 2008;23(7): 1633-1638.
- 134- Van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, Van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization(IVF) : a systematic review and meta-analysis.*Human Reproduction Update*. 2010;16(6): 577-589
- 135- Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS. Serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentration-dependent manner. *Fertil Steril* 2009;93(2): 442-6.
- 136- Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett R, Keefe DL. Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81: 1707-9.
- 137- Sauer Ramirez JL, Hernandez Perez O. [Endometrial changes caused by induction of ovarian hyperstimulation which affect the process of embryo implantation]. *Ginecol Obstet Mexico*. 1994;62: 415–418.
- 138- Prapas N, Tavaniotou A, Panagiotidis Y, et al. GnRH antagonists and endometrial receptivity in oocyte recipients: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online*. 2009;18: 276–281.
- 139- Wu C, Kuo T, Wu H, Yeh G, Tsai H. High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Tawainese J Obstet Gynecol* 2007;46(1): 54-59.
- 140- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.*Assisted Reproductive Technology National Summary*, 2012: 1-82
- 141- The Canadian Assisted Reproductive Technologies Register (CARTR).*CARTR Plus 2013 Report*.2013



- 142- Al-InAny HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(5): CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3.
- 143- Pundir J, Sunkara SH, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online*. 2012; 24(1): 6-22.
- 144- Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106854. doi: 10.1371/journal.pone.0106854
- 145- Kyrrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, Van Landuyt L, Devroey P. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod* 2009;24: 2902–2909.