

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

**İNTRASTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU (ICSI) YAPILAN
FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA 250 µg ve 500 µg
REKOMBİNANT İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN (r-
HCG)' in KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlker SELÇUK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

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

**İNTRASTOPLAZMİK SPERM İNJEKSİYONU (ICSI) YAPILAN
FAZLA KİLOLU VE OBEZ HASTALARDA 250 µg ve 500 µg
REKOMBİNANT İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN (r-
HCG)' in KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İLKER SELÇUK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. İBRAHİM ESİNLER**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Beş yıllık asistanlık süresi boyunca tüm bilgi ve deneyimini benimle paylaşan; bu tezin hazırlanmasında ve tüm aşamalarında ilgi, sabır ve katkılarını esirgemeyen Sayın Danışman Hocam Doç. Dr. İbrahim ESİNLER' e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen başta Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Serdar GÜNALP olmak üzere, çalışma süremiz sırasında Anabilim Dalı Başkanlığı yapmış olan Prof. Dr. Sinan Beksaç, Prof. Dr. Hakan Yaralı ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında değerli yardımlarıyla destek olan Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ, Doç. Dr. Lale Karakoç SÖKMENSÜER ve tüm tüp bebek ünitesi ekibine minnettarlığımı sunarım.

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini bir an olsun esirgemeyen, sevgilerini her an yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Beş yıllık eğitim sürecinin zor zamanlarında, mutlu ve hüzünlü her anında paylaşımlarını ve desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli eşim Sinem Nur SELÇUK' a sonsuz teşekkür ederim.

İhtisasın uzun bir bölümünde beraber çalıştığımız kardeşim Dr. Özcan SELÇUK' a destekleri için teşekkür ederim.

Tezin yazım aşamasında bize desteklerini sunan sevgili kayınvalidem Oya CANAN' a teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan keyif aldığım birçok güzel anıyı paylaştığımız ve zor zamanlarda birbirimize destek olduğumuz çalışma arkadaşlarım Dr. Gökhan BOYRAZ ve Dr. M. Aykut ÖZEK' e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız tüm asistan, hemşire, sekreter ve teknisyen arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlker SELÇUK

ÖZET

SELÇUK İ, İntrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan fazla kilolu ve obez hastalarda 250 µg ve 500 µg rekombinant insan koryonik gonadotropin (r-hCG)' in karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013

Literatürde rekombinant insan koryonik gonadotropin (r-hCG) 250 µg veya 500 µg dozunun in-vitro fertilizasyon (IVF)/intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan fazla kilolu ve obez hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda bir eksiklik mevcuttur. Bu nedenle biz 250 µg veya 500 µg r-hCG kullanılan fazla kilolu ve obez hastalarda ICSI sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Toplamda 58 hasta, 76 siklus değerlendirilmiş olup, çalışmaya kliniğimizde 2002-2012 yılları arasında ICSI yapılan yaşı >20, ≤38, vücut kitle indeksi (VKİ ≥25 kg/m²) olan polikistik over sendromu ve kötü overyan rezerv bulunmayan hastalar dahil edilmiştir ve çalışmada sadece taze embriyolar kullanılmıştır. Sikluslar ovulasyonu tetikleme yöntemine göre 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1 16 hasta, 21 siklustan oluşmuş olup 250 µg subkutan r-hCG uygulanmıştır. Grup 2 ise 42 hasta, 55 siklustan oluşmuş olup 500 µg subkutan r-hCG uygulanmıştır. Toplanan oosit-kumulus kompleks sayısı (11.8±6.8; 11.6±6.7), metafaz II oosit sayısı (9.1±5.0; 9.6±5.5), 2 pronukleuslu (2PN) oosit sayısı (7.1±4.1; 7.7±4.6) ve transfer edilen embriyo sayısı (1.5±0.5; 1.3±0.4) her iki grupta benzerdir. Germinal vezikül oosit/oosit-kumulus kompleks oranı (14.6%; 8.9%), ilerlemesi duran embriyo oranı (18.0%; 7.5%) ve multinukleasyon görülen embriyo oranı (14.2%; 7.2%) Grup 1' de Grup 2'den daha yüksektir. Metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks oranı (76.9%; 82.9%), 3. günde ≥7 blastomerli embriyo oranı (61.4 %; 79.4%), blastokist transfer oranı (11.8%; 51.8%) Grup 2' de Grup 1' den daha yüksektir. İmplantasyon oranları (12.9%; 32.4%) ve embriyo başına klinik gebelik oranları (19.0%; 41.8%, P=0.06) Grup 1' de daha düşüktür. Sonuç olarak 500 µg r-hCG; ICSI yapılan fazla kilolu ve obez hastalarda 250 µg r-hCG ile karşılaştırıldığında daha iyi oosit ve embriyo gelişmesine böylece daha iyi gebelik oranlarının oluşmasına yol açmaktadır.

Anahtar kelimeler: ovulasyon indüksiyonu, fazla kilolu, obez, hCG, ICSI

ABSTRACT

SELCUK I, Oocyte triggering in overweight and obese patients undergo ICSI: 250 µg versus 500 µg recombinant hCG, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Thesis, Ankara, 2013

There is paucity of data in the literature about the impact of recombinant-human chorionic gonadotropin (r-hCG) dose; 250 µg or 500 µg, on in vitro fertilization (IVF)/intra cytoplasmic sperm injection (ICSI) outcomes in overweight and obese patients. By far our aim is to investigate the effect of r-hCG dose; 250 µg or 500 µg, on ICSI outcomes in overweight and obese patients. Fifty-eight consecutive infertile patients (76 cycles) with body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² who underwent ICSI at our center were enrolled. We included patients >20 , ≤ 38 years of age and who has BMI ≥ 25 kg/m², without polycystic ovarian syndrome (PCOS) and poor ovarian reserve. We used only fresh cycles. We stratified these cycles into two groups according to the method we used to trigger ovulation. Group I was constituted of 16 patients (21 cycles) who get 250 µg subcutan (s.c.) r-hCG for oocyte triggering whereas Group II was constituted of 42 patients (55 cycles) who get 500 µg s.c. r-hCG for oocyte triggering. The numbers of retrieved oocyte-cumulus complexes (11.8 \pm 6.8 vs 11.6 \pm 6.7), metaphase II oocytes (9.1 \pm 5.0 vs 9.6 \pm 5.5), two pronucleated (2PN) oocytes (7.1 \pm 4.1 vs 7.7 \pm 4.6) and the number of embryos transferred (1.5 \pm 0.5 vs 1.3 \pm 0.4) were similar between groups. Of interest, Germinal vesicle (GV) oocytes/oocyte-cumulus complexes ratio (14.6%vs 8.9%), rate of arrested embryos (18.0%vs 7.5%) and rate of embryos with multinucleation (14.2%vs 7.2%) were significantly higher in Group I when compared to Group II. The metaphase II oocytes/oocyte-cumulus complexes ratio (76.9%vs 82.9%), the rate of embryos with ≥ 7 blastomeres on day 3 (61.4 %vs 79.4%) and rate of blastocyst transfer (11.8%vs 51.8%) were higher in Group II when compared to Group I. Rates of implantation (12.9%vs 32.4%) and clinical pregnancy per embryo transfer (19.0% vs 41.8%, P=0.06) were lower in Group I. In conclusion, we noted that 500 µg r-hCG for oocyte triggering in ICSI cycles produced better oocytes and embryos and consecutively better pregnancy rates in overweight and obese patients when compared to 250 µg r-hCG.

Key words: Oocyte triggering, overweight, obese, hCG, ICSI

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GENEL OLARAK İNFERTİLİTE	2
2.1.1. İnfertilite Tanımı.....	2
2.1.2. İnfertilite Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. İnfertilite Etyolojisi.....	3
2.1.3.1. Erkek İnfertilitesi	5
2.1.3.2. Kadın İnfertilitesi	6
2.1.3.2.1. Ovulatuvar bozuklukların sınıflandırılması.....	7
2.1.3.2.2. Kötü over rezervi ve yaş.....	9
2.1.3.3. Nedeni bilinmeyen infertilite	10
2.1.4. İnfertilite ne zaman değerlendirilmeli?.....	11
2.1.5. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	11
2.1.5.1. Öykü ve fizik muayene	11
2.1.5.2. Tanısal değerlendirme.....	13
2.1.5.2.1. İnfertil Çiftte Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi	13
2.1.5.2.1.1. Erkek infertilitesinde hikaye ve fizik muayene	13
2.1.5.2.1.2. Temel semen analizi	14
2.1.5.2.1.3. Sperm Fonksiyon Testleri.....	15
2.1.5.2.1.4. Genetik testler	16
2.1.5.2.1.5. Endokrin testler.....	16

2.1.5.2.2. İnfertil çiftte kadın faktörünün değerlendirilmesi	16
2.1.5.2.2.1. Ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesi	16
2.1.5.2.2.2. Overyan rezervin değerlendirilmesi.....	19
2.1.5.2.2.3. Tubal açıklığın değerlendirilmesi	22
2.1.5.2.2.4. Uterin kavitenin değerlendirilmesi	22
2.2. ÜREME FİZYOLOJİSİ	23
2.2.1. Üreme Fizyolojisi ve Over.....	23
2.2.1.1. Folliküler gelişim	23
2.2.1.2. Steroid üretimi ve iki hücre teorisi.....	26
2.2.1.3. İnhibin ve aktivin sistemi	27
2.2.1.4. Tek follikül gelişimi	27
2.2.1.5. Birden çok folliküler gelişim	28
2.2.1.6. Recruitment-seleksiyon-dominans ve ovulasyon.....	28
2.2.1.7. Luteal faz.....	29
2.2.2. Üreme Fizyolojisi ve Uterus	30
2.2.2.1. Proliferatif Faz	30
2.2.2.2. Sekretuar faz.....	30
2.2.2.3. Menstrüasyon	31
2.3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ	31
2.3.1. KOH ve İlaç Seçimi	33
2.3.1.1. KOH ve ekzojen gonadotropinler	33
2.3.1.2. GnRH Agonistleri	35
2.3.1.3. GnRH Antagonistleri	36
2.3.1.4. Klomifen Sitrat (KS).....	36
2.3.1.5. Aromataz İnhibitörleri.....	37
2.3.2. Ovulasyon İndüksiyonunda Gonadotropinler ve Protokoller	37
2.3.3. KOH ve GnRH Agonist/Antagonist Protokoller	38
2.3.3.1. GnRH agonist yöntem (uzun protokol).....	40
2.3.3.2. GnRH Antagonist Yöntem	43
2.3.3.3. Kötü over yanıtı hastalarda KOH protokolleri.....	45
2.3.4. Luteal Faz Yetmezliği ve Desteği.....	48
2.3.5. IVF Sikluslarının Monitörizasyonu	49

2.3.6. Oosit Toplanması.....	50
2.3.7. Fertilizasyon.....	50
2.3.8. Embriyo Kültürü ve Transferi.....	51
2.3.9. Overyan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS).....	52
2.4. OBEZİTE	53
2.4.1. Obezite ve Leptin.....	53
2.4.2. Obezite ve Fertilite.....	55
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	57
3.1. AMAÇ	57
3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI	57
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	60
5. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	75
7. REFERANSLAR	76

KISALTMALAR VE SİMGELER

°C	: Celcius
µg	: mikrogram
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFS	: Antral Follikül Sayısı
AMH	: Anti Müllarian Hormon
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
BVS	: Bazal Vücut Sıcaklığı
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CHO	: Çin Hamsteri Overi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asid
E2	: Estradiol
ET	: Embriyo Transferi
FET	: Frozen Embryo Transfer
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GDF	: Growth Differentiation Factor
GIFT	: Gametin Fallop Tüpü İçerisine Transferi
GnRH	: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
HMG	: Human Menopozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
HyCoSy	: Histerosalpingo Kontrast Sonografi
ICSI	: İntrastoplazmik Sperm İnjesiyonu
IU/L	: internasyonel ünite/litre
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn-Vitro Fertilizasyon
kg/m ²	: kilogram/metrekare
KL	: Kit-Ligand
KOH	: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
KS	: Klomifen Sitrat
KSST	: Klomifen Sitrat Stimülasyon Testi

LEPR	: Leptin Reseptörleri
LH	: Luteinizan Hormon
LIF	: Leukemia Inhibitory Factor
mL	: mililitre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
OB	: Obezite Geni
OHSS	: Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
OK	: Oral Kontraseptif
OMI	: Oosit Maturasyon İnhibitör
PG	: Prostaglandin
pg/mL	: pikogram/mililitre
PIH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PN	: Germinal Vezikül
r	: rekombinant
sc	: subkutan
SERM	: Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri
SİS	: Salin İnfüzyon Sonografi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TVUSG	: Transvaginal Ultrasonografi
u	: üriner
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
ZIFT	: Zigotun Fallop Tüpü İçerisine Transferi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Yaşla beraber follikül sayısı ve fertilite azalır. 30'lu yaşların ortasından itibaren fertilitedeki azalma hız kazanır.....	9
Şekil 2.2.	Yaş ilerledikçe follikül sayısı azalmakla beraber, fertilite de azalır; ancak anormal oositler de ilerleyen yaşla beraber artar	10
Şekil 2.3.	Ovulasyonla beraber bazal vücut sıcaklığı artar, luteal fazın bitiminde menstrüasyon ile tekrar normale döner.....	17
Şekil 2.4.	Transvaginal ultrasonografi ile follikül gelişiminin değerlendirilmesi.....	18
Şekil 2.5.	Yaş ve FSH düzeyi arttıkça spontan ve IVF gebelik ihtimali azalmaktadır	20
Şekil 2.6.	AMH ve fertilite değerlendirmesi	21
Şekil 2.7.	Germ hücresinden menopoza, kadında oosit gelişimi	24
Şekil 2.8.	Follikülogenez ve gonadotropinler	26
Şekil 2.9.	Overyan Steroidogenez	27
Şekil 2.10.	Ovulasyon ve hormonlar	29
Şekil 2.11.	Overyan ve uterin hormonal siklus	31
Şekil 2.12.	GnRH agonist ve antagonist protokoller için çalışma mekanizmaları	40
Şekil 2.13.	GnRH agonist ve antagonist protokol uygulama ve etki şemaları	45

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 2.1.	Aya göre gebelik oranları süre arttıkça artmaktadır	2
Grafik 2.2.	2007 yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Atlanta; yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastalarda etyolojiyi şu şekilde kategorize etmiştir	4
Grafik 4.1.	Yaş, VKİ, infertilite süresi ve indüksiyon süresinin Grup I ve Grup II için karşılaştırılması.....	61
Grafik 4.2.	Rekombinant hCG uygulandığı gün follikül büyüklükleri >17, 15-17 ve 10-14 mm olarak kategorize edildiğinde Grup I ve Grup II için follikül sayıları.....	62
Grafik 4.3.	Rekombinant hCG uygulandığı gün Grup I ve Grup II için E2 seviyesi ve endometrial kalınlık	63
Grafik 4.4.	GV oosit/oosit-kumulus kompleks oranı, ilerlemesi duran embriyo oranı ve multinukleasyon olan embriyo oranı (%).....	64
Grafik 4.5.	Metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks oranı, 3. gün ≥ 7 blastomerli embriyo oranı ve blastokist transfer oranı (%).....	65
Grafik 4.6.	Embriyo başına klinik gebelik oranı ve implantasyon oranı (%)	65

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa No:
Tablo 2.1.	Etyolojiye göre infertilite	4
Tablo 2.2.	Dört ana başlıkta erkek infertilitesi	5
Tablo 2.3.	35 yaş altı ve üstü için kadınlarda infertilite etyolojisi	7
Tablo 2.4.	Semen analizi için en düşük referans değerler, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2010 değerleri [50] (5. Persentil ve %95 güvenlik aralığı)	15
Tablo 2.5.	Bazı semen anomalilerinin isimlendirilmesi	15
Tablo 2.6.	Doğal siklus süresince üretilen glikoproteinler ve etkileri	34
Tablo 3.1.	Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri.....	57
Tablo 3.2.	Grup 1 ve Grup 2.....	58
Tablo 4.1.	Grupların temel özellikleri, Grup I (250 µg r-hCG) ve Grup II (500 µg r-hCG).....	62
Tablo 4.2.	Grupların kontrollü overyan hiperstimülasyona cevapları, Grup I (250 µg r-hCG) ve Grup II (500 µg r-hCG)	63
Tablo 4.3.	Grupların embriyolojik bilgileri ve gebelik sonuçları, Grup I (250 µg hCG) ve Grup II (500 µg hCG)	66

1. GİRİŞ

İnfertilite yaygın bir sorun olup, psikolojik ve sosyoekonomik olarak çiftleri olumsuz etkilemektedir. Genel olarak 12 ay boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu infertilite olarak tanımlanır. Toplumda yaygın bir sorun olan infertilite birçok nedene bağlı olabilir. İnfertilite üreme dönemindeki çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkiler. Erkek ve kadının iyi değerlendirilmesi ile altta yatan neden aydınlatılmaya çalışılmalıdır. Kadın infertilitesi; ovulatuvar bozukluklar, endometriozis, pelvik adezyon, tubal blok ve endokrinopati gibi birçok nedenden kaynaklanabilir.

Yaş fertilitte üzerinde çok güçlü bir etkiye sahiptir ve gebelik oranları ilerleyen yaşla beraber progresif olarak azalır. İnfertil hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmeli, bel çevresi ve yağ dağılımı incelenmelidir. Obezite veya anoreksik bir beden fertilitteyi olumsuz etkileyebilir.

Çiftler spontan olarak veya intrauterin inseminasyon yoluyla gebe kalamazsa yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılabilir. Ovulasyon indüksiyonunda gonadotropinler folliküler gelişimi stimüle etmek için sıkça kullanılmaktadır. Fazla kilolu ve obez hastalarda yapılan indüksiyonlarda daha fazla doz ve daha uzun süre gonadotropin indüksiyonu gerekmektedir.

Ovulasyon indüksiyonu yapılan sikluslarda folliküler maturasyonu sağlamak ve ovulasyonu tetiklemek için ekzojen insan koryonik gonadotropin (hCG)'i Luteinizan hormon (LH) ile aynı homolojide olduğu için kullanılmaktadır. Üriner ve rekombinant teknoloji ile üretilmiş olan hCG klinik olarak aynı etkinliğe sahiptir. Ancak literatürde fazla kilolu ve obez hastalarda hCG' nin kullanım dozunun YÜT sonuçları üzerine etkisi ile ilgili net bir konsensus yoktur. Biz çalışmamızda intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan fazla kilolu ve obez hastalarda 250 µg ve 500 µg recombinant hCG' nin etkinliğini karşılaştırdık.

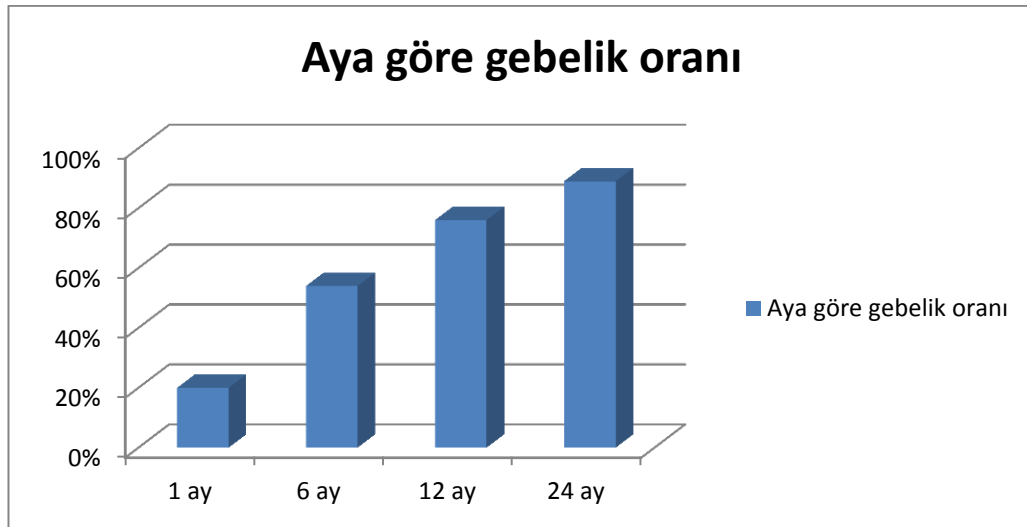
2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL OLARAK İNFERTİLİTE

2.1.1. İnfertilite Tanımı

İnfertilite yaygın bir sorun olup, psikolojik ve sosyoekonomik olarak çiftleri olumsuz etkilemektedir. Genel olarak 12 ay boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumu infertilite olarak tanımlanır [1]. Aynı zamanda üreme yeteneğinde azalma görülen kadın veya çiftler subfertil olarak tanımlanabilir. Daha önce hiç gebe kalmamış bir kişi primer infertil olarak tanımlanırken, canlı doğum olmasa da daha önceden gebe kalan birisi sekonder infertil olarak tanımlanır. Fekundabilite tek bir menstrüel siklusta gebe kalma olasılığını tanımlarken, fekundite tek bir siklusta canlı doğum yapabilme olasılığını gösterir. Normal bir çiftin fekundabilite oranı %20-25 arasında olup; sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı bir yıl içinde gebe kalır [2, 3]. Gebelik oranları zaman içerisinde kümülatif etki göstererek artar [4]:

- 1 ayda gebelik oluşma oranı %20
- 6 ayda gebelik oluşma oranı %54
- 12 ayda gebelik oluşma oranı %76
- 24 ayda gebelik oluşma oranı %89



Grafik 2.1. Aya göre gebelik oranları süre arttıkça artmaktadır

İlk 12 ay sonunda gebe kalamayan çiftler için düşük fekundabiliteden bahsedilebilirken, yapılan bazı çalışmalarda ilk aylarda fekundabilitenin daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Sonuç olarak infertilite üreme dönemindeki çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkiler ve bu kadınların bir kısmı (yaklaşık yarısına yakını) takip eden yıl içerisinde gebe kalır.

2.1.2. İnfertilite Epidemiyolojisi

Toplumda yaygın bir sorun olan infertilite birçok nedene bağlı olabilir. Gelişen sosyal dünya ile birlikte kadınların da aktif çalışma hayatında daha sık yer alması ve buna bağlı olarak aile kurmanın daha ileri yaşlara ertelenmesi, birçok çevresel negatif etken ve toksik maddelere maruz kalma infertilite nedeni olabilir ve infertilite prevalansında yöresel farklılıklar oluşturabilir.

İnfertilite üreme dönemindeki çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkiler [5]. 2007 yılında 172,413 kadının incelendiği 25 toplum çalışmasından elde edilen veriler ışığında 20-44 yaş aralığındaki kadınlarda infertilite prevalansı gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde sırasıyla %3.5-16.7 ve %6.9-9.3 arasındadır. Yine bu toplumlarda doktora başvurma oranı gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde farklı olup sırasıyla %56.1 ve %51.2'dir [6]. İnfertilite konusunda uzman tedavisi alan kadınlar daha çok 30 yaş üstü, beyaz, sosyokültürel ve sosyoekonomik seviyesi yüksek hastalardır [7] aynı zamanda çoğu nullipar olup evlidir [8].

İnfertilite ile beraber bozulmuş fekundite de izlenecektir ve 2006-2010 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Aile Büyümesi İstatistiklerinde 15-44 yaş arası kadınlarda infertilite oranı %6 iken, bozulmuş fekundite oranı %10.9'dur. Artan yaş, nulliparite, jinekolojik bozukluk veya geçirilmiş jinekolojik hastalık, düşük eğitim seviyesi bozulmuş fekundite ile ilişkili bulunmuştur [9].

2.1.3. İnfertilite Etyolojisi

İnfertilite sadece kadına ya da erkeğe bağlı nedenlerden kaynaklanmayıp her iki eşe bağlı nedenlerden de kaynaklanabilir. Bazen tüm araştırmalara rağmen ortaya bir neden konulamaz ve bu durum 'nedeni bilinmeyen infertilite' olarak adlandırılır.

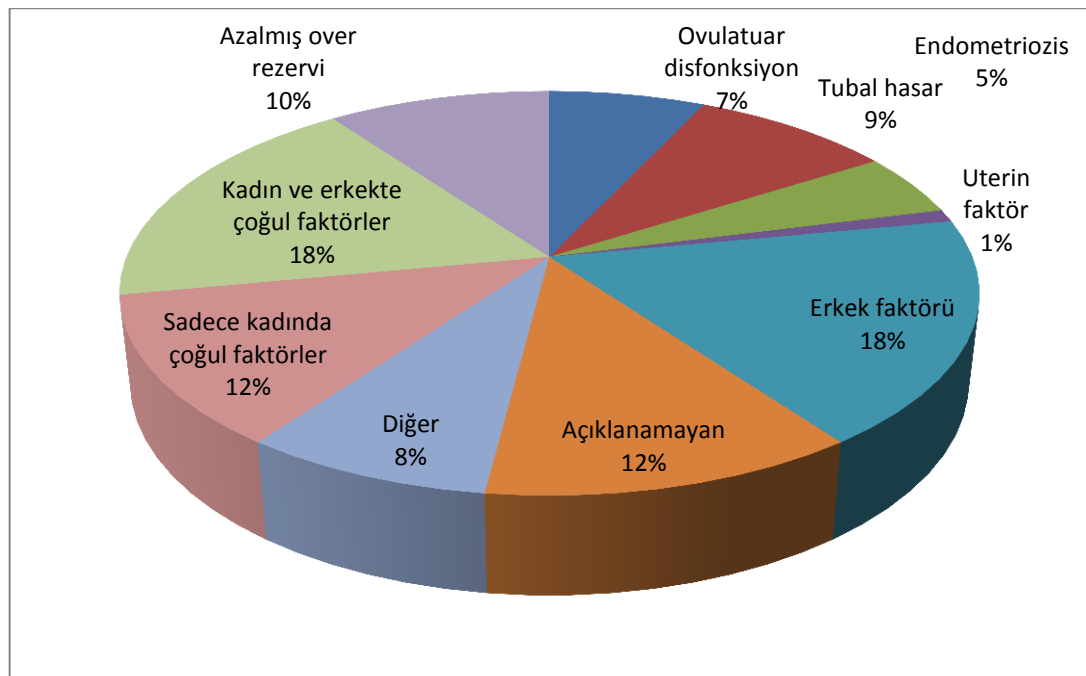
Dünya Sağlık Örgütü'nün İnfertilite Tanı ve Tedavi Birimi 8500 infertil çifti incelemiş ve kadına bağlı infertiliteyi %37 oranında, saf erkek faktörlü infertiliteyi

%8 oranında, hem erkek hem de kadına bağlı infertiliteyi %35 oranında bulmuştur. Çiftlerin %5'inde infertilite nedeni açıklanamamıştır. Çiftlerin %15'i ise çalışma esnasında gebe kalmıştır [10].

Toplum bazlı bir çalışmada infertil çiftler değerlendirildiğinde infertilite nedenleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır [11].

Tablo 2.1. Etiyolojiye göre infertilite

<ul style="list-style-type: none"> • Kadına ait nedenler (%49) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ovulatuvar (%18) ➤ Tubal hasar (%14) ➤ Endometriozis (%9) ➤ Servikal ve İmmünojik Faktörler (%3) ➤ Diğer (%5) • Erkeğe ait nedenler (%23) • Açıklanamayan (%28)
--



Grafik 2.2. 2007 yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Atlanta; yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastalarda etiyojiiyi şu şekilde kategorize etmiştir

2.1.3.1. Erkek İnfertilitesi

Bazı çalışmalarda erkek faktörü %20 oranında tek başına infertilite nedeni olarak gösterilebilirken, vakaların yaklaşık %40-50'sinde ise yardımcı faktör olarak yer alır [12-14]. Erkek infertilitesinde en sık neden bozulmuş spermatogenez olup [15] ortaya konmuş patolojilerin yaklaşık %30'unda yardımcı üreme teknikleriyle (YÜT) gebelik sağlanmaktadır [16].

Erkek infertilitesinin birçok ve detaylı bir listesi olmasına rağmen, nedenler dört ana başlıkta incelenebilir [17].

Tablo 2.2. Dört ana başlıkta erkek infertilitesi

1. Hipotalamo-hipofizer bozukluklar (Pre-testiküler nedenler)	(%1-2)
2. Primer gonadal bozukluklar (Testiküler hastalıklar)	(%30-40)
3. Sperm transport bozuklukları (Post-testiküler patolojiler)	(%10-20)
4. İdyopatik	(%40-50)

I. Hipotalamo-hipofizer bozukluklar (Pre-testiküler nedenler)

- İdyopatik izole gonadotropin eksikliği
- Kallmann sendromu
- Tek gen mutasyonları
- Hipotalamik veya hipofizer tümörler (kraniofarengioma, makroadenom)
- İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiyositoz)
- Hiperprolaktinemi
- İlaçlar (GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) analogları, glukokortikoidler)
- Kronik sistemik hastalıklar, kritik hastalıklar, enfeksiyonlar (menenjit)
- Obezite

II. Primer gonadal bozukluklar (Testiküler Nedenler)

- Klinefelter sendromu
- Y kromozom delesyonları
- Tek gen mutasyonları ve polimorfizmleri

- Kriptorşidizm
- Varikozel
- Enfeksiyonlar (viral orşid, tüberküloz)
- İlaçlar (antiandrojen, alkali ajanlar)
- Radyasyon
- Çevresel faktörler (ısı, sigara, organik materyaller)

III. Sperm transport bozuklukları (Post-Testiküler Nedenler)

- Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon
- Konjenital vaz deferens yokluğu (Kistik Fibrozis gen mutasyonları (CFTR))
- Enfeksiyonlara bağlı vaz deferens obstrüksiyonu (klamidya, tüberküloz)
- Vazektomi
- Kartagener sendromu (primer siliyer diskinezi)
- Young sendromu
- Ejakülatuar disfonksiyon (spinal kord hastalıkları, otonomik disfonksiyon)

2.1.3.2. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesi ovulatuvar bozukluklar, endometriozis, pelvik adezyon, tubal blok ve endokrinopati gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Ancak en sık tubo-peritoneal patoloji grubu izlenir [18]. Şu da akılda tutulmalıdır ki yaş infertilite etyolojisinde önemli bir yer alır ve 35 yaş itibariyle follikül kaybı hızlanır [19, 20].

2007 yılında yapılan geniş tabanlı bir çalışmada 35 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınlarda en sık infertilite nedeni farklı olarak belirtilmiştir ve 35 yaş altı kadınlarda en sık ovulatuvar problemler izlenirken, 35 yaş üstü kadınlarda tubal faktör üst sıraya yerleşmiştir [21].

Tablo 2.3. 35 yaş altı ve üstü için kadınlarda infertilite etyolojisi

Tanı	<35 yaş	>35 yaş
Ovulatuvar disfonksiyon, n (%)	1171/4972 (23.6)	203/1780 (11.4)
Endometriozis, n (%)	222/4959 (4.5)	55/1781 (3.1)
Tubal faktör, n (%)	874/4958 (17.6)	442/1782 (24.8)
Açıklanamayan, n (%)	1040/4964 (21.0)	474/1781 (26.6)
Erkek faktörü, n (%)	1737/4956 (35.0)	578/1781 (32.5)

Oligoovulasyon veya anovulasyon durumlarında her ay oosit gelişemeyeceği için infertilite veya subfertilite izlenebilir. Düzenli her ay adet olan bir kadında ise çok büyük ihtimalle ovulasyon mevcuttur.

2.1.3.2.1. Ovulatuvar bozuklukların sınıflandırılması

Anovulasyon düşünülen bir hasta Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından belirlenen sınıflandırmaya göre değerlendirilir.

➤ **WHO Grup I: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon:** Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) yoktur yada anormaldir, veya hipofiz GnRH'a karşı duyarsızdır. Düşük ya da düşük-normal Follikül Stimulan Hormon (FSH) seviyeleri ile düşük estradiol (E2) seviyeleri mevcuttur. Anovulatuvar kadınların %5-10'unu içerir [22]. Stres, kilo kaybı, aşırı egzersiz, anoreksi, Kallmann sendromu gibi nedenler etyolojiyi oluşturur. Hipotalamik veya hipofizer yer kaplayan lezyonları dışlamak için kranial görüntüleme yapmak şarttır.

➤ **WHO Grup II: Ögonadotropik östrojenik anovulasyon:** Bu grup anovulatuvar kadınların %75-85'ini kapsar. Normal serum FSH ve E2 seviyeleri ve normal ya da artmış Luteinizan Hormon (LH) seviyesi mevcuttur [23]. Polikistik over sendromu (PKOS) en sık görülen durumdur.

➤ **WHO Grup III: Hipergonadotropik anovulasyon:** Anovulatuvar kadınların %10-20'si bu gruptadır ve yüksek serum FSH konsantrasyonları mevcuttur. Folliküler yaşlanmaya bağlı gelişen ovaryen yetmezlik bu gruptadır ve ovulasyon indüksiyonuna zayıf cevap verirler.

➤ **Hiperprolaktinematik anovulasyon:** Anovulatuvar kadınların %5-10'unda hiperprolaktinemi vardır. Hiperprolaktinemi çoğu kadında oligomenore veya amenoreye neden olur. Hiperprolaktinemiye hipotiroidizm veya ilaç kullanımı neden olabilir, gerektiği durumda kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kitle varlığını dışlamak gerekir.

Yaşlanmak dışında sigara kullanımı, radyasyon, kemoterapi ve otoimmün hastalıklar da follikül kaybını hızlandırır [24, 25].

Tubal hastalık ve pelvik adezyonlar oosit ve spermin fallop tüpünden normal transportunu bozabilir. Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) tubal faktöre bağlı infertilitede önemli bir yer tutarken; klamidya ve gonore sık rastlanan enfeksiyöz nedenlerdir. Endometriozis, komplike apandisit, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ve divertikülit gibi nedenler de tubal faktöre neden olabilir.

Hidrosalpenks; fallop tüpünün distal bir oklüzyona bağlı olarak sıvı ve sekresyon ile dolması ve şişmiş gözükmesidir. Primer bir infertilite nedeni olmasa da infertil hastalarda sıklıkla rastlanılan bir durumdur. Hidrosalpenks izlenen infertil hastalarda in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları kötüdür ve hidrosalpenks izlenmeyen infertil hastalara göre canlı doğum oranı yarı yarıya düşüktür [26]. IVF öncesi salpenjektomi bu hastalarda IVF başarısını artırır [27]. Proksimal tubal ligasyon da salpenjektomi kadar başarılıdır [26].

Submukozal veya intrakaviter komponenti olan myomlar gebelik ve implantasyon oranlarını düşürürken [28]; tek intramural myomlarda histeroskopik olarak endometrium intakt veya konturu bozulmamış ise intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonuçları olumsuz etkilenmez [29].

Uterin anomaliler, özellikle uterin septum sıklıkla tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilir ancak infertilite ile ilişkisi net belli değildir [30].

Luteal faz defektlerinde ise korpus luteum implantasyonu sağlayacak yeterli progesteronu salgılayamaz.

Kadın infertilitesinde immünolojik faktörler yer alabilir. Aynı zamanda infertil hastalarda karyotip anomalileri de daha sık izlenmektedir [31].

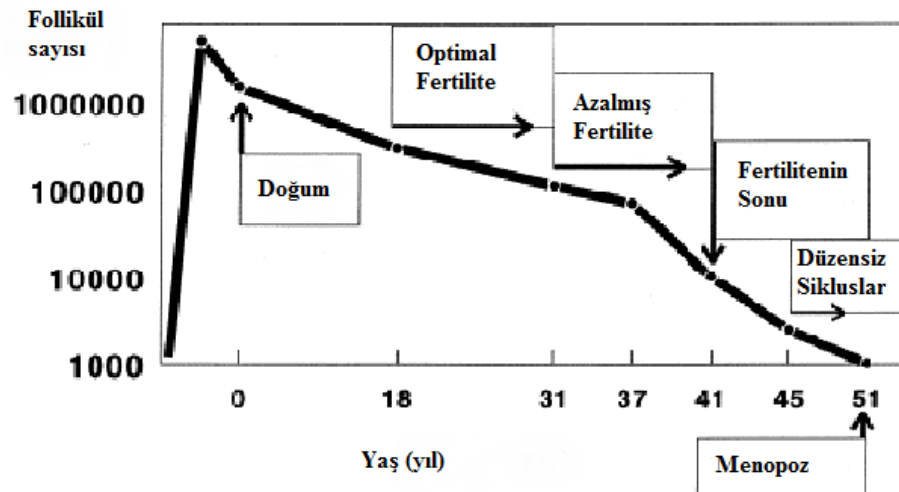
2.1.3.2.2. Kötü over rezervi ve yaş

İlerleyen yaşla beraber oosit sayısı progresif olarak azalır. Yaş ilerledikçe azalan fekundite özellikle 32 yaş itibariyle düşmeye başlarken, 37 yaşından sonra gittikçe hızlı bir şekilde düşer [32]. Aynı zamanda ilerleyen yaşla beraber oosit kalitesinin değiştiğini de söylemek mümkündür.

Yaş fertilité üzerinde çok güçlü bir etkiye sahiptir ve gebelik oranları ilerleyen yaşla beraber progresif olarak azalır [33].

Ultrasonografi de izlenen antral follükül sayısı da over rezervini yansıtır ve 3-5 taneden daha az follükül kötü over rezervi için uyarıcıdır [34]. Ancak şu da bilinmelidir ki yeterli antral follükül sayısı olan ileri yaş kadınlarda kontrollü overyan hiperstimülasyona (KOH) yanıt daha iyidir [35]. Bu nedenle over rezervinin belirlenmesi için tek başına yaş net bir bilgi sağlamaz [36].

IVF başarısının en önemli belirleyicisi yaştır. İlerleyen yaşla beraber IVF sikluslarında gonadotropinlere azalmış yanıt izlenir ve daha az oosit elde edilir aynı zamanda oosit kalitesi de bozulduğu için embriyo başına daha az implantasyon oranı izlenir [37]. IVF sonuçlarını etkileyen faktörlerin regresyon analizi göstermiştir ki 30 yaşında bir kadında %17 olan canlı doğum oranı, 40 yaşında bir kadında %7' ye düşer [38].

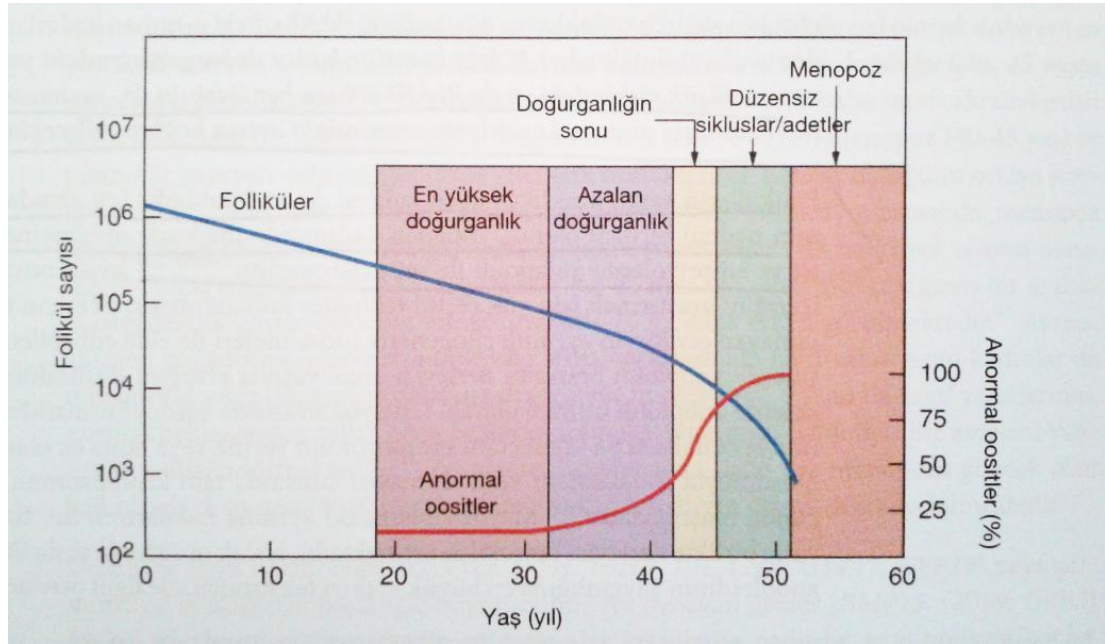


Şekil 2.1. Yaşla beraber follükül sayısı ve fertilité azalır. 30' lu yaşların ortasından itibaren fertilitédeki azalma hız kazanır

(Age at menopause as a marker of reproductive ageing,1998, te Velde ER, Dorland M, Broekmans FJ.' dan alınmıştır)

İlerleyen yaşla beraber özellikle 30'lu yaşların ortasından itibaren FSH düzeyleri de yükselebilir ve yaş ile FSH düzeyi arttıkça folliküler faz kısalmır ancak LH düzeyi ve luteal faz süresi değişmez [39]. Folliküler faz kısaldıkça estradiol düzeyleri daha erken yükselir ve böylece FSH düzeyleri follikül gelişimini daha hızlı uyarır [40]. Folliküler faz FSH düzeylerinin daha erken artması ise birden fazla dominant follikül gelişimi ile sonuçlanabilir [41]. İleri yaşla beraber azalan follikül sayısına ek olarak oosit kalitesi de bozulur ve anöplodi ile düşük riski artar [42], mayozda ayrılmama ve işlevsel bozukluk ise bunun nedeni olarak düşünülmektedir [43, 44].

Yaş ilerledikçe myom, tubal hastalık, endometriozis gibi fertilitiyi etkileyen diğer problemler de artar.



Şekil 2.2. Yaş ilerledikçe follikül sayısı azalmakla beraber, fertilitate de azalır; ancak anormal oositler de ilerleyen yaşla beraber artar

(Speroff Klinik ve Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite; 8.baskıdan çeviri, s.1146, Çeviri Editörü: Prof. Dr. S. Günalp)

2.1.3.3. Nedeni bilinmeyen infertilite

Reproduktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık %15'inde normal semen analizi, normal ovulasyon, açık fallop tüpleri, yeterli over rezervi olmasına rağmen ve ortaya koyulmuş başka bir neden olmamasına rağmen infertilite izlenmektedir [45].

Nedeni bilinmeyen infertilite multifaktöriyel birçok nedene bağlı olabilir ve oosit/sperm fonksiyonlarındaki henüz bizim tespit edemediğimiz bazı ince noktalar muhtemelen infertiliteye neden olmaktadır.

Defektif endometrial reseptivite, blastokistin normal invazyonunu ve implantasyonunu bozabilir ve nedeni bilinmeyen infertilitede önemli bir yer alabilir [46].

2.1.4. İnfertilite ne zaman değerlendirilmeli?

Düzenli ve korunmasız 1 yıllık cinsel ilişkiye rağmen gebelik gerçekleşmediği takdirde infertilite değerlendirilmesi başlayabilir. 35 yaşından sonra overyan yaşlanmaya bağlı olarak fekunditede ciddi azalma meydana geleceği için 35-40 yaş arası kadınlarda infertilite değerlendirmesi 6 aylık korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edilemediğinde, 40 yaş üzeri kadınlarda ise 6 ay dahi beklemeden başlamalıdır [47].

Adetler düzensiz ve anovulasyon şüphesi varsa, bilinen ya da şüpheli uterin, tubal veya peritoneal hastalık mevcutsa, evre 3-4 endometriozis şüphesi veya hikayesi varsa, azalmış over rezervi şüphesi varsa ya da erkekte hafif azalmış fertilitte şüphesi mevcutsa değerlendirme daha erken başlayabilir [48].

2.1.5. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Detaylı ve tam bir şekilde gerçekleşecek olan ilk görüşme ile infertil çiftin ilk değerlendirmesi başlar. İlk görüşme her iki eşle beraber yapılmalıdır. İnfertilitenin çiftlerin ortak problemi olduğu belirtilmelidir. Çifte infertilitenin nedeni, tanısal süreç, tedavi yaklaşımları ve sonuçlar hakkında bilgi verip, gerekirse psikolojik yardım alabilecekleri hatırlatılmalıdır.

2.1.5.1. Öykü ve fizik muayene

İnfertil çiftin değerlendirilmesi detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar.

İnfertilite hikayesinde önemli ve dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Eşlerin ne kadar süredir evli olduğu, infertilite süresi, daha önceki değerlendirmeler, tedaviler ve sonuçlar, daha önceden kontrasepsiyon uygulayıp uygulamadıkları,
- Menstrüel hikaye, siklusların uzunluğu, kanama miktarı, eşlik eden dismenore veya ek semptom,
- Menarş, telarş ve pubarş zamanı,
- Dahili ve jinekolojik hikaye; cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi, pelvik inflamatuvar hastalık hikayesi, tiroid hastalığı bulguları, galaktore, hirsutizm, pelvik ağrı, dismenore, disparoni gibi semptomların varlığı, rahim içi araç kullanımı, kronik ilaç kullanımı,
- Overyan cerrahi, tubal cerrahi, laparoskopi veya histeroskopi hikayesi; neden yapıldığı,
- Kemoterapi veya radyoterapi hikayesi,
- Obstetrik hikaye; daha önceden düşük, kürtaj, erken doğum, sezaryen veya normal doğum hikayesi, kürtaj yapılmış ise sonrasındaki menstrüel düzen, endometrial kavitede yapışıklık ile ilişkili semptom varlığı,
- Seksüel hikaye; seksüel disfonksiyon ve koitus sıklığı,
- Aile hikayesi; ailede erken menopoz veya infertilite hikayesi,
- Erkeklerde testise yönelik cerrahi, travma, radyasyon hikayesi, erektil disfonksiyon, ejakülatuar bozukluk durumu, inmemiş testis hikayesi, ilaç kullanımı
- Yaşam tarzı özellikleri; yaş, egzersiz ve diyet öyküsü, stres varlığı, sigara ve alkol kullanımı.

Fizik muayene ile hastada infertilitenin potansiyel nedenleri ve bulguları değerlendirilmelidir. Sekonder seks karakterleri ve gelişimi incelenmelidir; inkomplet gelişim hipogonadotropik hipogonadizm bulgusu olabilir. Yetersiz aksiller ve pubik kıllanma androjen rezistans durumlarını da ayırıcı tanıda içermelidir. Tiroid disfonksiyonu, prolaktin yüksekliği veya androjen fazlalığı bulguları (saç dökülmesi, kabızlık, tremor, kuru cilt, ses kalınlaşması, galaktore, akne, hirsutizm, virilizasyon) incelenmelidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmeli, bel çevresi ve yağ

dağılımı incelenmelidir. Obezite veya anoreksik bir beden fertilitiyi olumsuz etkileyebilir.

Adneksiyal veya servikal bir hassasiyet kronik pelvik inflamatuvar hastalığı düşündürebilirken, douglasta nodülerite, fikse adneksler endometriozisi akla getirmelidir. Douglasta, uterosakral ligamentte, rektovajinal septumda palpasyonla hassas nodüllerin varlığı endometriozisin ek bulguları olabilir.

Vaginal veya servikal anomaliler pelvik muayene ile değerlendirilmelidir. Uterin boyutta artış, irregülerite ve mobilizasyonunun kaybı ise myom, adenomyozis veya pelvik adezyon gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

2.1.5.2. Tanısal değerlendirme

Eksiksiz bir hikaye ve fizik muayene sonrası yapılacak değerlendirme sistematik ve maliyet etkin olmalıdır. İnfertilitenin birçok farklı nedeni vardır ve hasta popülasyonları arasında göreceli prevalans değişikliği olabilir. Başlangıç değerlendirmede yapılması gereken temel araştırmalar aşağıda belirtilmiştir:

- Erkek faktörünün değerlendirilmesi için semen analizi.
- Normal ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesi.
- Tubal açıklığın değerlendirilmesi.

2.1.5.2.1. İnfertil Çiftte Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi

Semen analizi erkek infertilitesini değerlendirmede temel test olup, maliyet yönünden uygundur. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi aşağıdaki basamakları içermelidir:

- Hikaye ve Fizik muayene
- Semen Analizi
- Genetik testler
- Endokrin Testler

2.1.5.2.1.1. Erkek infertilitesinde hikaye ve fizik muayene

İnfertil bir erkeğin değerlendirilmesine ayrıntılı bir öykü alınarak başlanır. Pubertal gelişim, vücut kıllanması, traş sıklığı, kronik hastalıklar, kabakulak orşiti, sinopulmoner enfeksiyonlar, seksüel geçişli hastalıklar, testis veya skrotal

ameliyatlar, ilaç kullanımı, alkol, sigara veya madde kullanımı, ilişki sıklığı, libido ve impotans sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede infertilite ile ilişkili olabilecek androjen eksikliğinin klinik bulguları önemlidir. Androjen eksikliğinin bulguları başlangıç yaşına göre kliniğe farklı olarak yansır. Androjen eksikliği erken gebelikte başlarsa ambigu genitalya, gebeliğin ilerleyen haftalarında başlarsa mikropenis, çocukluk çağında başlarsa pubertede gecikme, erişkin yaşta ise seksüel fonksiyonda azalma, infertilite ve sekonder seks karakterlerinde kayıp ile sonuçlanır.

Muayenede değerlendirilecek diğer özellikler aşağıda sıralanmıştır.

- Penis ve üretral meatusun değerlendirilmesi.
- Testis muayenesi, çap ölçümü.
- Vaz deferens ve epididimis için değerlendirme.
- Varikozel muayenesi.
- Sekonder seks karakterlerinin gelişimi.

2.1.5.2.1.2. Temel semen analizi

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde erkek partner için ilk ve temel test semen analizidir. 2-5 günlük bir cinsel perhiz sonrası masturbasyonla, temiz bir kaptan toplanmalı ve en geç 1 saat içerisinde laboratuvara teslim edilmelidir. Perhiz süresi kısaldıkça semen hacmi ve sperm sayısı azalabilir ancak motilite artar, morfoloji ise değişmez. Perhiz süresi uzarsa semen hacmi ve sperm sayısı artabilir ancak ölü, immotil ve morfolojik olarak anormal spermelerin sayısı da artar. Bir anormallik izlenirse 3-4 hafta sonra testi tekrarlamak gerekir. Semen analizinde hacim, pH, mikroskopi, agglütinasyon, konsantrasyon, motilite, morfoloji ve sperm lökosit sayımı değerlendirilmelidir.

Fertil veya infertil erkek ayrımı yapmada sperm morfolojisi çok önemli bir kriterdir ve normal sperm oranı %14 veya daha yüksek ise fertilizasyon en yüksek olup; %4'ün altında ise en düşüktür [49].

Tablo 2.4. Semen analizi için en düşük referans değerler, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2010 değerleri [50] (5. Persentil ve %95 güvenlik aralığı)

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10^6)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 /ml)	15 (12-16)
Total motilite (%)	40 (38-42)
Progresif motilite (%)	32 (31-34)
Vitalite (%)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (%)	4 (3-4)
pH	>7.2
Peroksidaz + lökosit (10^6 /ml)	<1

Tablo 2.5. Bazı semen anomalilerinin isimlendirilmesi

Normozoospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligozoospermi	Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
Astenozoospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratozoospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoastenoteratozoospermi	Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder
Azoospermi	Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi
Kriptoospermi	< 1×10^6 sperm /ml

2.1.5.2.1.3. Sperm Fonksiyon Testleri

Bilgisayar yardımlı sperm analizi, akrozom reaksiyonu, zona-free hamster oosit penetrasyon testi ve human zona pellusida binding test ile sperm fonksiyonları araştırılabilir.

2.1.5.2.1.4. Genetik testler

Genetik anomaliler sperm üretimini ve taşınmasını etkileyebilir. Vaz deferens konjenital yokluğu ile ilişkili kistik fibrozis gen mutasyonları, testiküler fonksiyonları bozabilecek kromozomal anomaliler ve Y kromozomu mikrodelesyonları olası genetik sorunlardır.

2.1.5.2.1.5. Endokrin testler

İnfertil erkeğin endokrinolojik değerlendirilmesinde serum testosteron, Luteinizan Hormon (LH) ve Follikül Stimülan Hormon (FSH) seviyeleri ölçülmelidir [51]. Serum testosteron konsantrasyonu düşükken, serum FSH ve LH konsantrasyonu yüksekse primer hipogonadizm düşünülür ancak FSH ve LH düşük veya normal ise sekonder hipogonadizm düşünülür.

2.1.5.2.2. İnfertil çiftte kadın faktörünün değerlendirilmesi

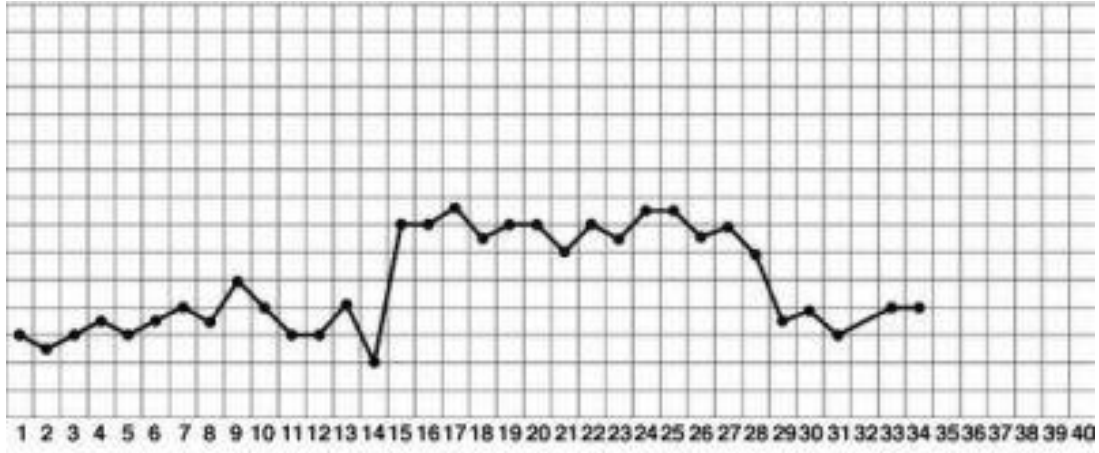
2.1.5.2.2.1. Ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesi

Ovulasyon bozuklukları infertil çiftlerde ortaya konmuş patolojilerin yaklaşık %15'ini oluştururken, infertil kadınlardaki patolojilerin yaklaşık %40'undan ovulatuvar bozukluklar sorumludur [5]. Ovulasyonun tahmin edilmesi ile gebe kalmaya çalışanlarda en fertil zaman belirlenerek koitus veya intrauterin inseminasyon (IUI) zamanı planlanabilir. Ovulatuvar bozukluklar genellikle kendini oligomenore veya amenore gibi menstrüel düzensizlikler ile gösterirken, bulgular bazen daha hafif olabilir. Ovulatuvar disfonksiyonun en sık nedenleri PKOS, kilo alımı veya kaybı, şiddetli egzersiz, tiroid patolojileri, hiperprolaktinemi veya strestir.

Menstrüel öykü anovulasyon tanısını koymada önemlidir; düzenli adet gören kadınların hemen hepsi ovulatuvardır. Adetler 25-35 gün arası değişebilir ancak düzenlidir, hacim ve süreleri benzerdir ve tipik premenstrüel ve menstrüel bulgular izlenir.

➤ **Bazal Vücut Sıcaklığı Tayini (BVS):** Bazal vücut sıcaklığı ovulasyonun gerçekleştiğini progesteronun bazal sıcaklık üzerine termojenik etkisi ile gösterir. Ucuz bir yöntemdir. Bazal vücut sıcaklığı her sabah uyandıktan sonra ölçülür. Ovulasyon ile birlikte progesteron artışına bağlı vücut sıcaklığı da artar (yaklaşık 1.7°C) ve eğer hasta adet olursa bu sıcaklıkta düşme izlenir. Bifazik patern gözlenir.

Luteal fazda kısa süreli sıcaklık artışları korpus luteum yetersizliğini gösterebilir. Bazal vücut sıcaklığı ovulasyonu değerlendirmek için kesin ve güvenilir bir yöntem değildir.

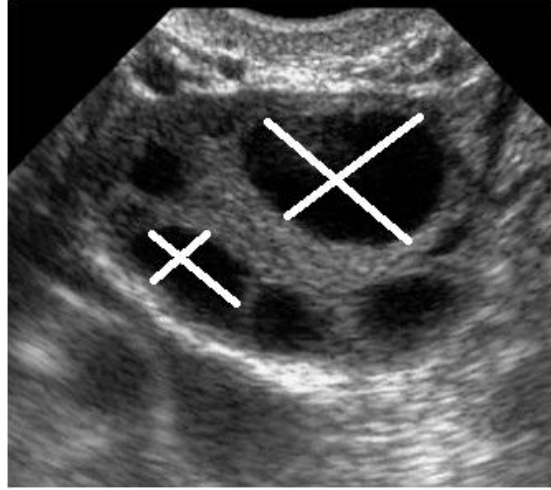


Şekil 2.3. Ovulasyonla beraber bazal vücut sıcaklığı artar, luteal fazın bitiminde menstrüasyon ile tekrar normale döner

➤ **Endometrial Biopsi:** Endometrial biopsi progesteronun oluşturduğu histolojik değişiklikler sonucunda ovulasyonu gösterir. Siklusun folliküler fazında dominant follikül nedeniyle östrojen hakimiyeti mevcutken; ovulasyon ile birlikte korpus luteumdan salınan progesterona bağlı olarak endometriumda sekretuar faz gözlenir. Anovulatuvar hastalar sekretuar faza geçemez ve daima folliküler fazdadır bununla birlikte endometriyumları sadece östrojen hakimiyetinde olduğu için proliferatiftir. Histolojik olarak endometrium kronolojik günden 2 günden fazla geride ise luteal faz yetmezliğinden söz edilebilir ve bu durum farklı iki siklusta gösterilmelidir. Endometrial günün histolojik olarak hesaplanması günümüzde geçerli bir tanısal metod olmayıp, doğruluk ve güvenilirlik açısından eksikleri mevcuttur [52].

➤ **Üriner LH atılımı:** Siklus ortası yaklaştıkça dominant follikülden köken alan östrojen artışı ani LH yükselişini başlatır. Ovulasyon ani LH yükselişinin başlamasından 34-36 saat sonra ve LH pikinden 12 saat sonra gerçekleşir. LH yükselişi kısa süreli bir olaydır ve 48-50 saat sürer [53]. Amaç idrarda LH ölçümü ile ovulasyonu tespit etmektir. İlk pozitiften sonraki iki gün doğurganlık en fazladır [54]. Ancak test yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilir [55].

➤ **Seri Transvaginal Ultrasonografi (TV-USG):** Transvaginal ultrasonografi overlerin değerlendirilmesinde daha iyi çözünürlük ve sensitivite sağlar. Ovulasyona kadar dominant follikülün gelişmesi izlenerek ovulasyonun varlığı gösterilebilir. Ovulasyon; izlenen over follikülünde küçülme ve Douglas çıkmazında sıvı görülmesi ile karakterizedir [56]. Ovulasyon öncesi gelişiminin son zamanlarında follikül yaklaşık 2mm hızında büyür [57].



Şekil 2.4. Transvaginal ultrasonografi ile follikül gelişiminin değerlendirilmesi

➤ **Midluteal Serum Progesteron Ölçümü:** Serum progesteron düzeyindeki yükseklikler ovulasyonun indirekt kanıtıdır. Progesteron seviyesi folliküler fazda genellikle 1ng/ml'nin altındadır. Ovulasyonun belirlenmesinde en kolay yaklaşım beklenen adet tarihinden 1 hafta önce midluteal dönemde, pik yaptığı sırada serum progesteron seviyesinin ölçümüdür. 28 günlük siklusları olan bir kadında 21. gün progesteron seviyesinin >3 ng/ml olması ovulasyonun olduğunun kanıtıdır [58]. Siklusun 21. günü progesteron ölçümü, siklusu 28 gün süren kadınlarda iyi bir seçenek olabilir ancak siklusu 35 gün süren kadınlarda kötü bir seçenektir, bu nedenle beklenen adet gününden 1 hafta önce yapılacak olan ölçüm uygundur.

Serum progesteron düzeyleri önemli bir göstergedir. Doğal sikluslarda 10 ng/ml'nin altında progesteron düzeyleri daha düşük siklus başı gebelik oranına sahiptir [59].

2.1.5.2.2.2. Overyan rezervin değerlendirilmesi

Over rezerv testleri overyan follikül miktarının göstergesidir. Zamanla atreziye uğrayan ve azalan oosit sayısı ve ilerleyen yaş bizi fertilité açısından kaygılanmaya ve bir gösterge aramaya yönlendirmiştir [60]. İnfertilitenin ilk değerlendirilmesinde azalmış over rezervi olan hastaların dokümantasyonu ile hastaların overyan stimülasyona olan yanıtları ve farklı üreme potansiyelleri tahmin edilebilir [61]. Azalmış over rezervi menopoz ve prematür overyan yetmezlik kavramlarından farklı olup, overyan fonksiyonlarda azalma olarak nitelendirilebilir [61].

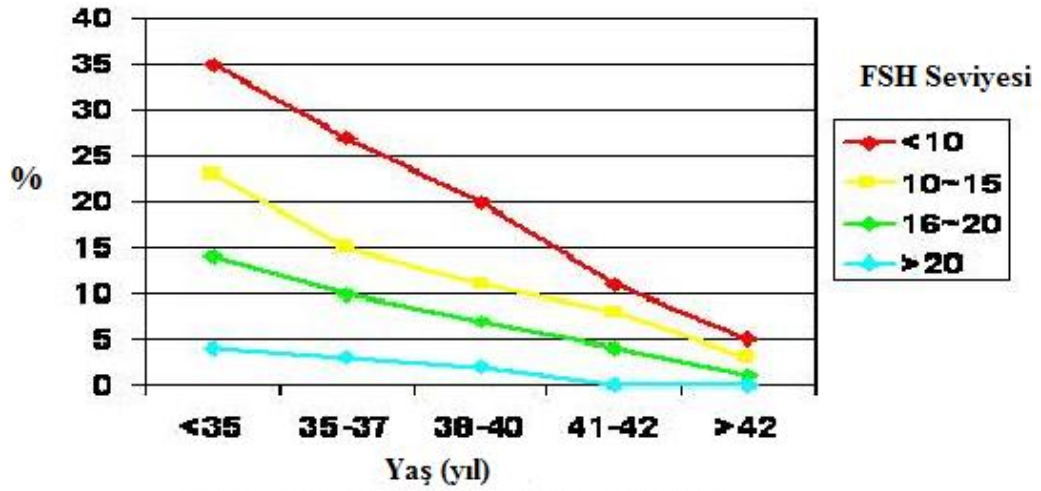
➤ **3. gün FSH ve Östradiol (E2) Ölçümü ile Klomifen Sitrat Stimülasyon Testi (KSST):** FSH artışı kadınlarda üreme fonksiyonlarında azalmanın ve yaşlanmanın en erken göstergelerinden biri olup, bazal FSH ölçümü en basit ve en sık kullanılan over rezerv testidir. Serum FSH düzeyleri siklus içerisinde ve sikluslar arasında değişkenlikler gösterir [62, 63], bu nedenle erken folliküler faz (siklusun 2-4. günleri) FSH ölçümü için en uygun günlerdir. Bazal FSH değeri yaşa göre over yanıtının iyi bir göstergesidir [64]. 3. gün FSH düzeyi arttıkça toplanan oosit sayısı, gebelik veya canlı doğum olasılığı gittikçe azalır [65-67]. 10 IU/L'den daha yüksek FSH değerleri stimülasyona kötü yanıtı öngörmeye özgül iken; düşük over rezervli hastaları saptamada duyarlılığı düşüktür [68]. Ancak tek bir FSH değeri ile overyan stimülasyona yanıtı öngörmek mümkün değildir ve çoğu kez testin tekrarı gerekir [69].

KSST'de siklusun 5-9 günleri arasında 100 mg oral klomifen sitrat verilir. 3. ve 10.gün FSH ile 3.gün E2 ölçülür. Böylece over rezervi azalmış olan ve overyan hormon salınımı yetersiz olan hastalarda hipofizden salınan FSH inhibe edilemez ve siklusun erken dönemlerinde FSH seviyesi artar [70]. İnfertilite tedavisi gören kadınlarda pozitif bir klinik gebeliği predikte etmek için siklusun 3.günü bazal FSH ölçümü ile KSST sonuçları benzerdir [71, 72]. Ancak FSH ve KSST sonuçlarının normal olması fertilitéyi predikte etmek için kullanışlı değildir.

Siklusun 3.günü ölçülen estradiol düzeyi de overyan rezervin ve overyan stimülasyona cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir [68]. Ancak bazal serum östradiol düzeylerinin tek başına over rezervini değerlendirme gücü düşüktür [73-75]. 3.gün östradiol düzeyi < 80 pg/ml ise overyan rezerv yeterli olarak

değerlendirilir. Östradiol seviyesi >80 pg/ml ise siklus iptal etme oranları daha yüksek ve gebelik oranları daha düşük bulunmuştur. Östradiol seviyesi >100 pg/ml ise gebelik oranı nerdeyse %0'dır [76]. Bazal estradiol seviyesi tek başına over rezervini öngörmeye kullanılmamalıdır nitekim normal serum bazal FSH değeri olan hastaların değerlendirilmesinde ek fayda sağlayabilir [61].

Yaş, FSH Seviyesi ve IVF Başarı Oranı



Toner JP. Fertil Steril 2004; 81:1493

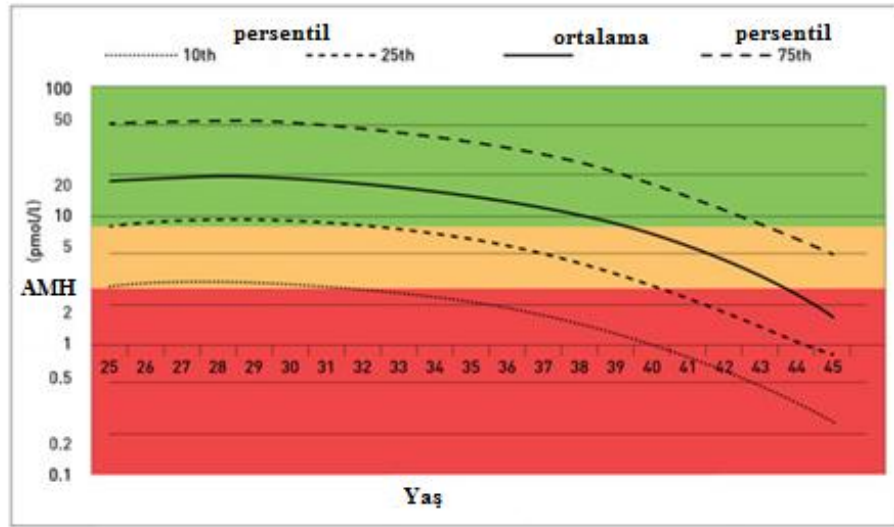
Şekil 2.5. Yaş ve FSH düzeyi arttıkça spontan ve IVF gebelik ihtimali azalmaktadır

➤ **Antral Follikül Sayısı (AFS):** 2 ile 10mm çap arasında değişen antral folliküller ultrasonografi ile tespit edilebilirler. Histolojik olarak antral follikül sayısı overdeki primordial folliküllerle orantılı olacaktır ve primordial folliküller azaldıkça antral follikül sayısı da azalır [77]. Bu nedenle antral follikül sayısı over rezervinin bir göstergesidir [78, 79]. Antral follikül sayısı tecrübeli merkezlerde sikluslar arası ve siklus içi güvenilir değerlere sahiptir [78, 80]. Düzenli adetleri olan bir kadında siklusun 2-4. günleri arasında 4-10 adet antral follikül bulunması iyi overyan rezervi yansıtırken 4'den az olması kötü overyan rezervi gösterir [81]. Antral follikül sayımı overyan rezerv ve cevap için iyi bir gösterge olabilir ancak oosit kalitesini, in vitro fertilizasyon (IVF) başarısını ve gebelik sonuçlarını öngörmeye yeterli değildir [82].

➤ **Anti Müllarian Hormon (AMH):** Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ailesinin bir üyesidir ve 8 mm'den küçük preantral ve erken antral

folliküllerin granüloza hücreleri tarafından eksprese edilir [83]. Küçük antral folliküller daha fazla granüloza hücreleri içerdiğinden ve daha geniş mikrodolaşıma sahip olduğundan esas kaynaktır [84]. Follikül rezervinin göstergesi küçük antral follikül sayısıdır ve AMH düzeyleri de bu folliküllerle korreledir; neticede menopoza ve ilerleyen yaşla beraber AMH düzeyleri de düşecektir [85-88]. AMH preantral ve küçük antral folliküllerden köken alır ve düzeyleri gonadotropinlerden bağımsızdır; sikluslar arası ve siklus içi değişkenliği azdır [89-91]. AMH için ticari test kitlerinin testler arası değişkenliği düşüktür [92]. Erken folliküler fazda düşük AMH düzeyleri overyan stimülasyona yetersiz over yanıtı ile korreledir [93].

AMH seviyesi; azalan over fonksiyonunun erken, güvenilir ve direkt bir göstergesidir ancak eşik değer hakkında tam bir görüş birliği yoktur [94]. Serum AMH seviyesinin 0.5 ng/ml'nin üzerinde olması iyi overyan rezervi gösterirken daha düşük seviyeler overyan follikül miktarının azaldığını gösterir.



YEŞİL	25 persentilin üstü	Normal overyan rezerv mevcuttur
TURUNCU	10-25 persentil arası	Bazı kadınlar için azalmış overyan rezerv mevcuttur
KIRMIZI	10 persentilin altı	Overyan rezerv azalmıştır

Şekil 2.6. AMH ve fertilité değerlendirilmesi (www.fertilityassociates.co.nz' den alınmıştır)

2.1.5.2.2.3. Tubal açıklığın değerlendirilmesi

Tube-peritoneal faktörler (enfeksiyona bağlı tubal hasar, tubal obstrüksiyon, pelvik cerrahi, pelvik adezyonlar, endometriozis) infertilitenin önemli bir nedenidir. Tubal hasarın en önemli nedeni pelvik inflamatuvar hastalıktır. Histerosalpingografi (HSG), tubal açıklığı değerlendirmede ilk basamak test olup; HSG'nin tanısal gücünün yanında terapötik faydası da vardır [95]. HSG'ye minimal invaziv bir alternatif Klamidya antikör testi ve/veya histerosalpingo kontrast sonografi (HyCoSy) olabilir [96].

➤ **Histerosalpingografi (HSG):** HSG tubal yeterliliği ve açıklığı değerlendirmede geleneksel ve temel bir yöntem olup aynı zamanda uterin kavitenin boyutunu, yapısını, anomalilerini ve endometrial patolojileri de gösterir. HSG adet bitimi ile ovulasyon arası bir sürede yapılır. Laparoskopi planlanmayan tüm infertil hastalarda tubal oklüzyonun dışlanması için HSG yapılabilir [97]. HSG ile proksimal ve distal tubal obstrüksiyonu gösterip, tubal mukoza hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür [98]. HSG'de proksimal tubal oklüzyon genellikle tubal spazma bağlı test artefaktını yansıtır ve bu durumda HSG tekrarlanabilir. Tubal patolojilerin değerlendirilmesinde HSG'nin sensitivitesi %65, spesifitesi ise %83'tür [98]. Anormal bir HSG'nin prediktif değeri %38, normal bir HSG'nin prediktif değeri ise %94'tür [99]. HSG yapılan subfertil kadınlarda gebelik oranları HSG'nin terapötik etkisine bağlı olarak yapılmayanlara göre daha yüksektir [95].

➤ **Laparoskopi:** Laparoskopi sayesinde pelvik organlar; uterus, overler, tüp ve over ilişkisi direkt olarak gösterilebilir. Başlangıç infertilite değerlendirmesi normal olan çiftlerde veya ciddi erkek faktörü olan infertil çiftlerde laparoskopik bulgular genellikle başlangıç tedaviyi değiştirmez. Hikaye, fizik muayene veya HSG'de endometriozis şüphesi olan, pelvik adezyon veya tubal hastalık şüphesi olan kadınlarda laparoskopi endikasyonu vardır [100]. Laparoskopi planlanmış ise HSG yapılmayabilir [101].

2.1.5.2.2.4. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

➤ **Histeroskopi ve Salin İnfüzyon Sonografi (SİS):** Histeroskopi ile fertilite üzerinde etkileri olabilecek intrauterin patolojiler kesin tanı alabilir ve bu hastalar aynı seansta tedavi edilebilir. Endometrial kavite ile ilgili anomalilerin

değerlendirilmesinde histeroskopi altın standart yöntemdir. 35 yaş üstü kadınlarda, uzun süredir infertilitesi olan hastalarda, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda histeroskopi daha ön sıralarda düşünülmelidir.

USG myomların değerlendirilmesinde oldukça kullanışlıdır ve salin infüzyon sonografi submüköz myomların veya endometrial poliplerin saptanmasında iyi bir görüntüleme modalitesidir. İntrauterin adezyonları, polipleri, konjenital uterin anomalileri saptamada salin infüzyon sonografi rutin ultrasonografiden daha iyidir [102].

2.2. ÜREME FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Üreme Fizyolojisi ve Over

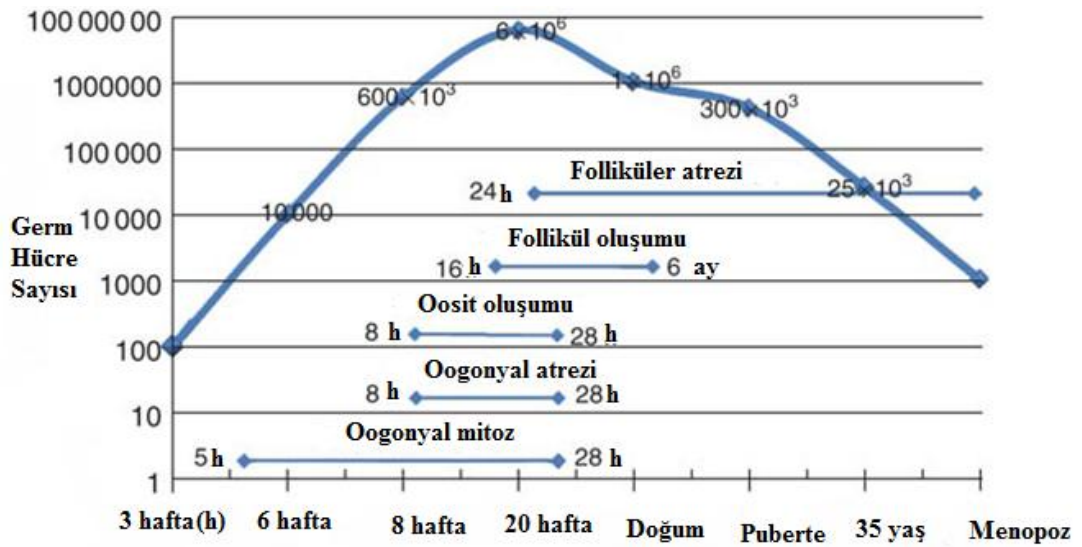
Ön hipofizden salınan FSH granüloza hücrelerinin membranlarında bulunan FSH reseptörlerini etkiler ve overde folliküler gelişimi uyarır. FSH'nın endojen sekresyonu ile ilk olarak antral follikül oluşur. Antral follikül büyüdükçe ve estradiol sekrete ettikçe overde diğer folliküller atreziye uğrar. FSH aynı zamanda LH ve koryonik gonadotropin (CG) reseptörlerinde de artış sağlar ve bu hormonlara olan duyarlılığı artırır. Büyüyen follikül hormonal uyarılara yanıt olarak ovule olacak olan olgun folliküle dönüşür. LH ovulasyon öncesinde oosit maturasyonunu stimüle etmek için overyan tekal hücrelerdeki spesifik LH reseptörlerini pozitif etkiler. Ovulasyon sonrasında ise korpus luteum oluşumunu stimüle eder ve korpus luteum fonksiyonunu destekler. LH pikinin sonucunda da olgun oosit ovule olur. Fertilizasyon sonrası gelişen blastokist CG sekrete eder ve embriyonun implantasyonunu destekler. CG daha sonraları ise plasentadan salgılanır. Esas fonksiyonu corpus luteumun regresyonunu engellemek ve gebeliğin ilk trimesterında yeterli progesteron sekresyonunu sağlamaktır. İlk trimesterdan sonra CG sekresyonu azalır ve korpus luteum geriler.

2.2.1.1. Folliküler gelişim

Kadınlarda follikülogenez fetal dönemden menopoza kadar süren dinamik bir olaydır. Her yaşta folliküller büyür ve atreziye uğrar. Gebeliğin 6-8 haftasında primordial germ hücrelerinde hızlı bir mitotik çoğalma meydana gelir ve 18-20. haftada maksimum oosit sayısına ulaşılır (yaklaşık 6 milyon). Daha sonra azalma

başlar ve pubertede total oosit sayısı yaklaşık 300.000'dir. Reprodüktif dönemde ise yalnızca 400-500 adet follikül ovulasyona ulaşacaktır [103]. Sonuç olarak granüloza ve teka hücre tabakaları tarafından çevrilmiş bir santral oositten oluşan overyan follikül ile reprodüktif yaşam şekillenecektir ve oositlerin temeli primordial germ hücreleridir [104].

Primordial germ hücreleri gonadtan overe ulaşınca oogonyalara dönüşür. Oogonyaların mitoz hızı germ hücrelerinden daha fazladır ve mayoz öncesi Deoksiribo nükleik asid (DNA) sentezinin başlamasıyla (11-13 hafta civarı) primer oositlere dönüşürler. Stra8 geni bu aşamada önem kazanır [105]. Tek katlı iğ şeklinde pre-granüloza hücreleri ile çevrili diploten oositten ise primordial folliküller oluşur. Granüloza hücreleri tarafından üretilen oosit maturasyon inhibitör (OMI) ise mayozu ovulasyona kadar duraklatır [106] ve granüloza hücreleri ile çevrilemeyen oogonyalar atreziye uğrar.



Şekil 2.7. Germ hücresinden menopoza, kadında oosit gelişimi

(Oktem, Human Reproduction, 2010)

Anti Müllerian Hormon, TGF-beta ailesinin bir üyesi olup pre-antral ve antral folliküllerden salgınır [107] ve primordial folliküllerin primer folliküllere dönüşmesini engeller [108]. Menopoz sonrası kanda ölçümü yapılamaz ve primordial folliküllerin miktarı ile ilişkili olduğu düşünüldüğünden over rezervinin tayininde kullanılır.

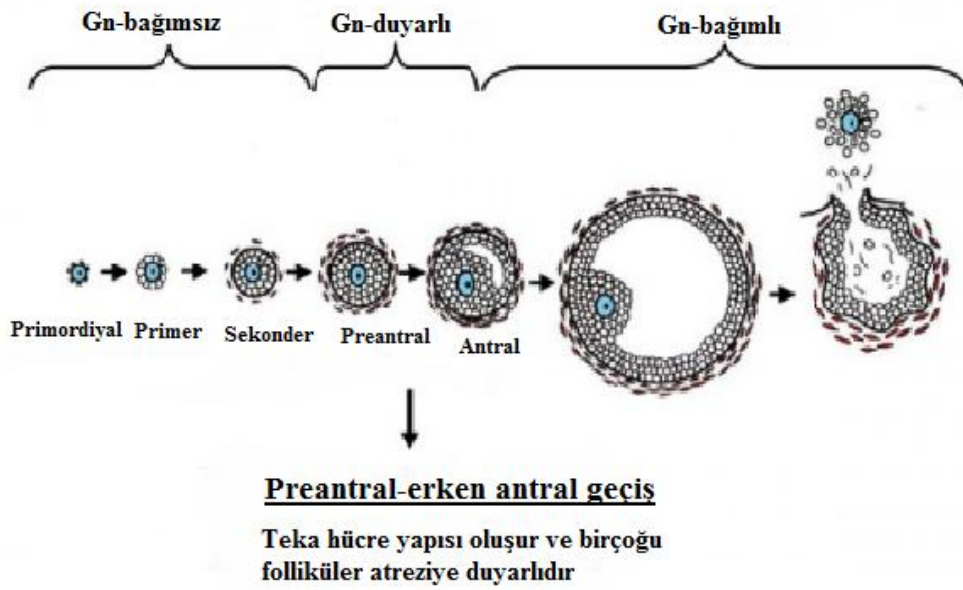
TGF beta ailesinin üyelerinden bone morphogenetic proteinler, BMP-4 ve BMP-7 [109, 110]; büyüme farklılaşma faktörü-9 (growth differentiation factor-9) [111] primordial folliküllerin primer folliküllere aktive olmalarında rol alır.

Granüloza hücrelerinde bulunan Kit-ligand (KL) [112] ve Leukemia inhibitory factor (LIF) [113] de primordial folliküllerin primer folliküllere aktive olmalarında rol alır ve beraber additif etki gösterirler.

Tek tabakalı granüloza hücrelerinin çok tabakalı hale gelmesi ve oosit çapının artmasıyla preantral ve antral folliküller gelişir. Granüloza hücre tabakaları arası boşluklarda sıvı birikir ve birbirleriyle birleşir böylece antral boşluklar oluşur. Pre-antral folliküle kadar olan gelişim gonadotropinlerden bağımsızdır [114] ancak şu bilinmelidir ki pre-antral folliküllerde FSH reseptörleri vardır [115]. Pre-antral follikülün antral folliküle büyümesinde ve gelişmesinde gonadotropinler ve diğer büyüme faktörleri beraber etkir.

Granüloza hücrelerinde direkt kan akımı yoktur ancak var olan 'gap junction' lar granüloza hücrelerini birbirine ve oosite bağlar. Özellikle Connexin 43 ve 37 sayesinde sinyal iletimi ve moleküler transport sağlanır. Connexin 43 ve 37'nin defektif olduğu durumlarda follikül gelişimi preantral follikülün ötesine geçemez [116, 117].

Antral faza giren folliküller daha da büyürler; antral kavite büyür, oosit çapı artar, granüloza ve teka hücrelerinde proliferasyon gelişir ve teka hücrelerinde vaskülerizasyon artar. FSH bu aşamanın ana belirleyicisidir. Dominant follikülün seçilmesi birçok faktöre bağlı olsa da bu süreçte FSH mutlak rol sahibidir [118]. FSH yükselmesinin hem süresi hem de büyüklüğü follikül gelişimi için önemlidir ve FSH'nin bazal değerinin %30-40 üstüne çıkması follikül büyümesini uyarmak için yeterlidir [119].



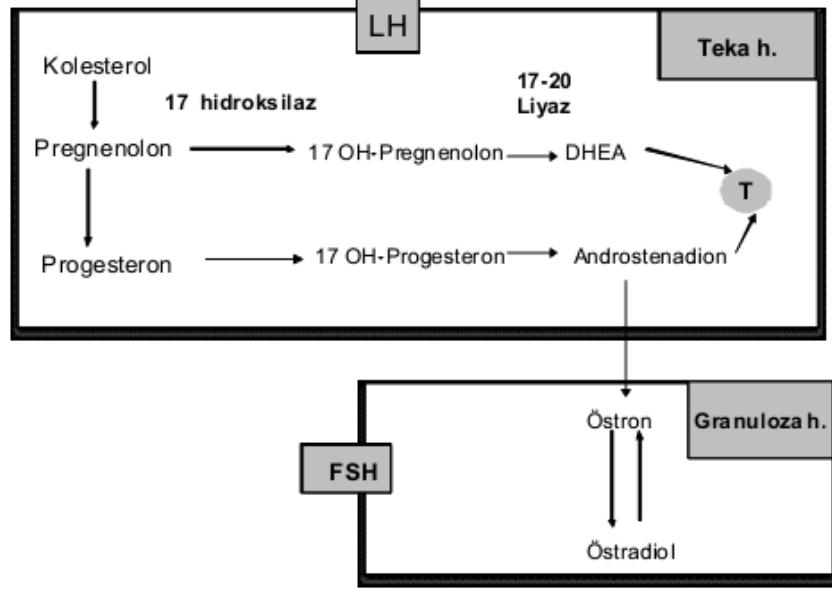
Şekil 2.8. Follikülojeniz ve gonadotropinler

(Makoto Orisaka, Kimihisa Tajima, Benjamin K Tsang, Fumikazu Kotsuji Oocyte-granulosa-theca cell interactions during preantral follicular development. J Ovarian Res: 2009, 2(1);9)

2.2.1.2. Steroid üretimi ve iki hücre teorisi

Steroidogenez follikül seçiminde önemli bir rol alır ve şu açıktır ki teka hücreleri androjen üretirken, granüloza hücreleri yalnızca androjenlerin varlığında estrojen üretir [120]. İki hücre iki gonadotropin teorisi folliküler gelişimin esasıdır. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamustan üretilir ve ön hipofiz üzerine olan etkisi ile FSH ile LH üretimini uyarır. Teka hücreleri LH reseptörlerine sahiptir ve androjenler teka hücrelerinde LH uyarısına cevap olarak salınır. LH androjenleri üretmek için teka hücrelerini uyarır. Sentez edilen androjenler granüloza hücrelerine transfer edilir ve FSH uyarısıyla aromataz aktivitesi sonucu estrojene dönüşür. Hem FSH hem de lokal estrojenler; estrojen üretimini, FSH reseptör sentez ve ekspresyonunu ve granüloza hücre proliferasyonunu uyarır. FSH aynı zamanda kendi reseptör sayısını artırır ve sadece dominant follikül en yüksek aromataz aktivitesine sahiptir. Sonuç olarak dolaşıma geçecek yüksek miktarda estrojen üretirler ve estrojen etkisiyle negatif geri-beslenme mekanizması sonucu diğer folliküller FSH desteğinden yoksun kalır böylece tek follikül gelişmesi sağlanır. Folliküler fazın ilerlemesiyle FSH düzeyleri azalır ve bu duruma ancak estrojenik bir mikroçevreye ve en fazla FSH reseptörüne sahip dominant follikül karşı koyabilir.

Şu da bilinmelidir ki sikluslar arası FSH'nin yükselmesi yani 'FSH penceresi'de dominant follikülün seçiminde rol alır.



Şekil 2.9. Overyan Steroidogenez

2.2.1.3. İnhibin ve aktivin sistemi

Hem inhibin hem de aktivin granuloza hücrelerinde üretilir. Aktivin daha çok immatür folliküllerde üretilirken, inhibin esasen olgun folliküllerde üretilir [121]. Aktivin FSH'nin mitoz ve steroidogenez etkilerini indükleyerek, follikül ortamının hızlı östrojenizasyonunu sağlar. İnhibin LH'nin teka hücrelerinde androjen üretimi üzerine etkisini artırır. Aktivin ise bu etkiyi inhibe edebilir. İnhibin B folliküler fazda salgılanırken (FSH tarafından salgılatılır) [122], İnhibin A luteal fazda salgılanır ve her ikisi de FSH sentez ve salgısını inhibe eder [123].

2.2.1.4. Tek follikül gelişimi

Dominant follikül tarafından estradiolün serumdaki konsantrasyonu artar. Yükselen serum estradiol seviyesi negatif geri bildirim mekanizması ile hipofizden FSH salınımını baskılar ve sikluslar arası FSH yükselmesi önlenir [124]. Böylece FSH penceresi daralır, dominant follikül dışındaki diğer folliküllerin gelişimi engellenir. İnhibin B de aynı zamanda erken folliküler fazda giderek artar ve FSH yükselişi sonlanır böylece FSH penceresi kapanır [122].

2.2.1.5. Birden çok folliküler gelişim

Ekzojen FSH enjeksiyonu veya hipofizden endojen FSH salınımını artırma yoluyla FSH penceresi genişler ve tek follikül seçimi başarısız olur [125]. Böylece follikül gelişimi asenkron olur.

2.2.1.6. Recruitment-seleksiyon-dominans ve ovulasyon

Hangi folliküllerin gelişeceğinin seçimi korpus luteumun gerilemesi sonrası günlerde başlar ve siklusun ilk dört günü içinde belli olur. Dominant follikülün seçimi siklusun ilk 5-7. gününde olur ve gonadotropinlere bağlı dominans kazanacak follikül belli olur. Seleksiyon döneminde gonadotropin miktarı ne kadar fazla ise seçilen follikül sayısı o kadar fazla olacaktır. FSH granüloza hücrelerini uyarır ve granüloza hücreleri tarafından sentezlenen estradiolün mitotik aktiviteyi uyarması ile follikül gelişimi başlar. Ovulasyona aday follikülün belirlenmesi 8-12. günde olur; öne geçen follikül gelişime devam ederken diğer sekonder folliküller atreziye uğrar.

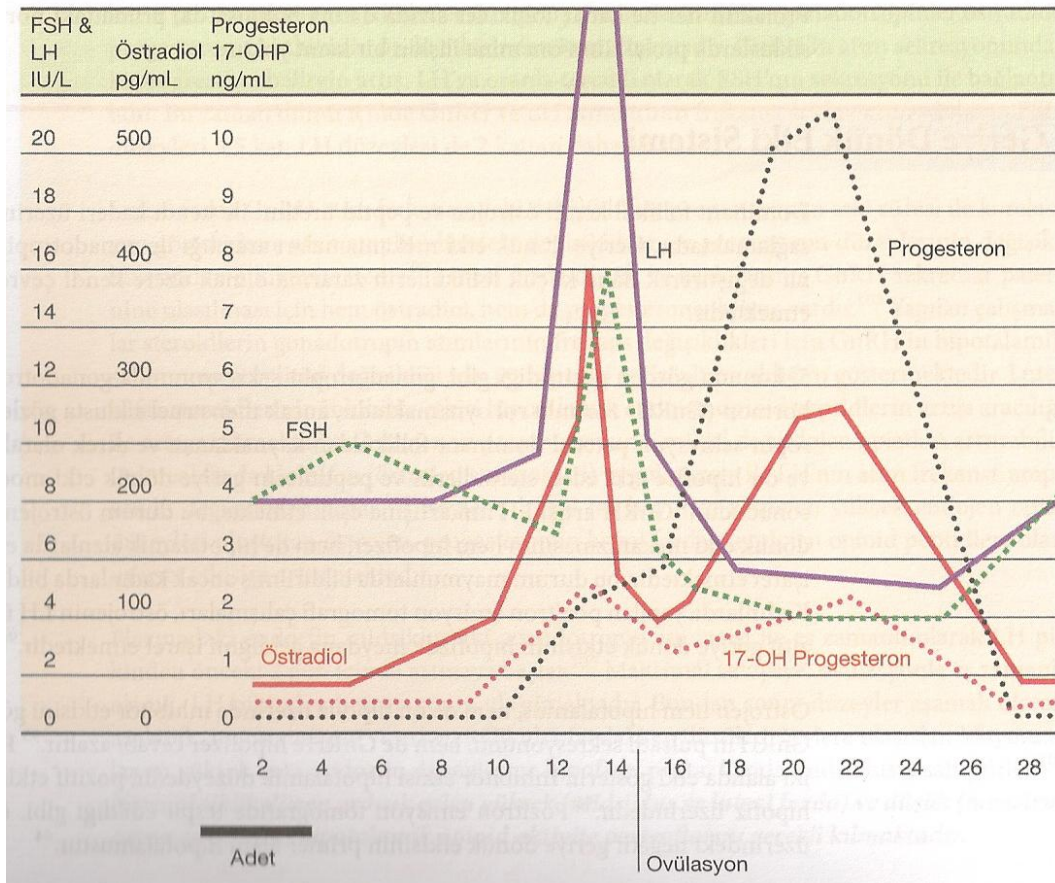
Preovulatar follikül granüloza hücrelerinin sekresyonlarını içeren plazma ile dolu bir antrumdan oluşur ve daha çok lipid içeriklidir. Oosit granüloza hücrelerinden oluşan ve kumulus oophorus adı verilen bir sap ile folliküle olan bağlantısını korur.

Geç folliküler fazda östrojenler önce yavaş daha sonra hızlı bir yükseliş gösterir ve ovulasyondan 24-36 saat önce pik yapar böylece LH'da ani bir artış başlar. Yani düşük konsantrasyonlarda LH sekresyonunu baskılayan östrojen, yüksek konsantrasyonlarda LH salgısını artırır. Bu uyarı için östrojen düzeyi 48 saatten uzun süreyle 200 pg/mL'nin üzerinde kalmalıdır [126]. Yüksek düzeyde LH etkisi ile dominant follikülde luteinizasyon hızlanır, granüloza hücrelerinden progesteron salınımı başlar ve ovulasyon tetiklenir. Ovulasyon Graaf (dominant) follikülde LH pikinden 12 saat sonra, LH artışı başladıktan 32-36 saat sonra gerçekleşir [53]. LH'in ani artışı ile oositteki mayoz yeniden başlar, granüloza hücreleri luteinize olur, kumulus oophorus büyür ve follikül rüptürü gerçekleşir.

Progesteron prostoglandinlerle beraber follikül duvarının rüptürünü sağlayan proteolitik enzimlerin aktivitesini artırır [127]. Prostoglandinler aynı zamanda oosit-kumulus hücre kompleksinin dışarı atılmasına katkıda bulunur. LH artışı ile birinci mayoz bölünme tamamlanır, birinci polar cisim atılır ve sekonder oosit oluşur. Fertilizasyon olursa ikinci mayoz da tamamlanır.

2.2.1.7. Luteal faz

Ovulasyondan önce granüloza hücrelerinin büyüklüğü artmaya başlar ve lutein adı verilen sarı bir pigment birikir ve ovulasyondan sonra follikül kalıntısı luteal fazın regülatörü olan korpus luteuma dönüşür. Böylece luteal fazda progesteron üreterek endometrial sekretuar dokuyu oluşturur. Korpus luteum fonksiyonunun devam etmesi LH üretiminin sürmesine bağlıdır. Progesteron düzeyleri ovulasyondan sonra hızla artar ve 6. günde pik yapar. Gebelik oluşmaz ise korpus luteum geriler, korpus albikansa dönüşür ve östrojen ile progesteron düzeyleri azalır sonuç olarak FSH ve LH için merkezi inhibisyon ortadan kalkar ve yeni follikül seçimi için tekrar yükselirler. Gebelik meydana gelirse plasentadan human koryonik gonadotropin (hCG) salgılanır ve LH etkisini taklit ederek korpus luteumu progesteron salgılamak üzere uyarır.



Şekil 2.10. Ovulasyon ve hormonlar

(Speroff Klinik ve Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite; 8.baskıdan çeviri, s.1146, Çeviri Editörü: Prof. Dr. S. Günalp)

2.2.2. Üreme Fizyolojisi ve Uterus

Endometriumun yüzeyel 2/3'lük kısmı proliferere olabilir ve gebelik oluşmadığı takdirde siklus sonunda atılır. Bu bölüm desidua fonksiyonalsis adını alır ve derin stratum spongiosum ve yüzeyel stratum kompaktumdan oluşur. Desidua bazalis alttaki 1/3'lük kesimdir ve endometriumun rejenerasyon kaynağıdır.

2.2.2.1. Proliferatif Faz

Vaginal kanamanın ilk günü menstrüel siklusun birinci günüdür. Artan estradiol seviyeleri endometriumu implantasyona hazırlar ve progresif bir mitoz gerçekleşir. Psödostratifikasyon (yalancı tabakalaşma) oluşur. İnce olan endometrium glandların uzun ve kıvrıntılı bir hale dönmesiyle kalınlaşır [128]. 8-10. günlerde endometrium maksimal östrojen reseptör konsantrasyonuna ulaşır [129]. Karakteristik olarak silier ve mikrovillus hücreleri artar [130]. Tek katlı prizmatik epiteliden ovulasyona doğru psödostratifiyeye yapıya doğru değişir.

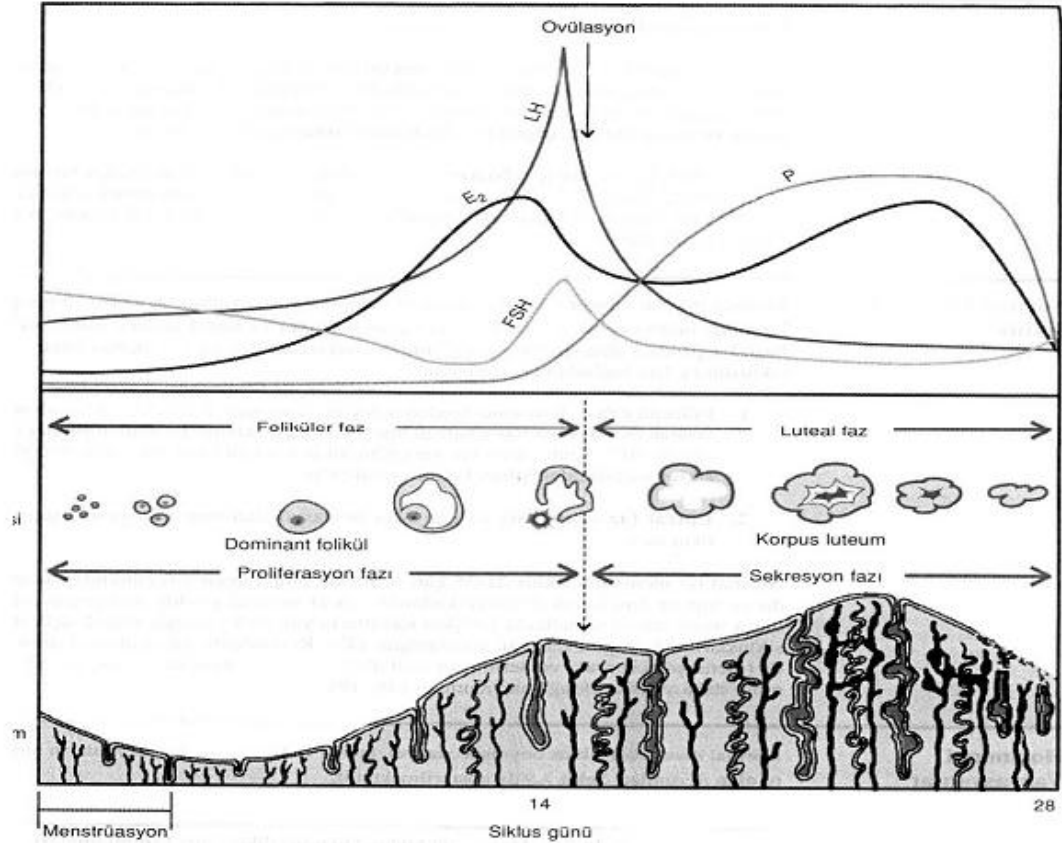
2.2.2.2. Sekretuar faz

28 gün süren bir siklusta ovulasyon 14. günde olur, yani luteal faz sabit olarak yaklaşık 14 gün sürer. Ovulasyondan 48 saat içinde progesteron salınımı ile endometriumda sekretuar değişiklikler oluşur. Ovulasyonla birlikte ilk olarak subnükleer intrastoplazmik glikojen vakuelleri bez epitelinde görülür ve progesteron etkisiyle nukleolar kanal sistemi gelişir. Glandların lümenlerinde eozinofilik proteinden zengin sekretuar ürünler oluşur. Progesteron etkisiyle folliküler fazda oluşan DNA sentezi ve hücresel mitoz antagonist etkiye uğrar [128]. Sekretuar fazda endometrial glandlarda karakteristik Periodik Asid Schiff (PAS) ile pozitif boyanan glikojen içeren vakuoller bulunur. Sekretuar aktivite ovulasyon sonrası 6-7. günlerde maksimum olur ve böylece endometrium blastokist implantasyonu için hazırlanır.

Geç sekretuar dönemde maksimum stromal ödem oluşur ve spiral arterler belirginleşir. 24. gün itibariyle perivasküler stromada eozinofilik boyama paterni oluşur ve bu durum 'psödodesidual' olarak adlandırılır. Menstrüasyondan 2 gün önce ise endometriuma lökosit infiltrasyonu gelişir.

2.2.2.3. Menstrüasyon

İmplantasyon yani gebelik oluşmaz ise sekretuar faz sona erer ve desidua fonksiyonals dökülür. Korpus luteumun devamlılığını sağlayamaması ve kaybolması ile östrojen ve progesteron üretimi azalır böylece menstrüasyon gelişir. Kaybolan östrojen ve progesteron ile spiral arterlerde spazm oluşur ve endometrial iskemiye bağlı menstrüasyon gelişir. Menstrüasyon boyunca prostoglandin sentezi olur. Prostoglandin (PG) F2 alfa kuvvetli bir vazokonstrüktördür ve arteryel spazmı artırarak iskemiye şiddetlendirir. Matriks metalloproteinazlar da menstrüasyonda endometrial yıkımda görev alır [131].



Şekil 2.11. Overyan ve uterin hormonal siklus

2.3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Çiftler spontan olarak veya intrauterin inseminasyon (IUI) yoluyla gebe kalmazsa yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kullanılabilir. YÜT overden oositlerin elde edilmesini sağlayan tüm yöntemleri içerir. In vitro fertilizasyon-embriyo

transferi (IVF-ET/ intrastoplazmik sperm injeksiyonu-ICSI), gametin fallop tüpü içerisine transferi (GIFT), zigotun fallop tüpü içerisine transferi (ZIFT), dondurulmuş embriyo transferi (frozen embryo transfer-FET) ve donör yumurta hücrelerinin transferini içerir. Şuan IVF-ICSI en sık kullanılan yöntemdir [132].

IVF-ET: Çeşitli ajanlarla yapılan kontrollü ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin toplanması, laboratuvar şartlarında fertilizasyon ve takiben oluşan embriyonun uterusu trans servikal olarak yerleştirilmesidir.

GIFT: Toplanan oositler ve sperm bir araya getirilip laparoskopik olarak fallop tüpünün ampuller bölgesine transfer edilir. Ektopik gebelik riskinin fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır.

ZIFT: Zigot laparoskopik olarak fallop tüpüne transfer edilir.

ICSI: Tek bir sperm oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir. ICSI'de kullanılan sperm ejakülden elde edilebilir. Azospermik erkeklerde ise epididimisten veya testisten elde edilebilir.

Yardımcı üreme teknikleri aşağıdaki bileşenlerden oluşur [133]:

- Gonadotropinler yardımıyla yapılan kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH), transvaginal ultrasonografi ile follikül gelişim takibi ve serum estradiol takibi
- Erken LH yükselişi ve ovulasyonun engellenmesi
- HCG yardımıyla oosit olgunlaştırılması
- Oosit toplama
- IVF veya ICSI ile dölleme
- İn vitro embriyo kültürü
- Progesteron yardımıyla luteal fazın desteklenmesi veya endometriumun hazırlanması
- Taze embriyo transferi ve fazla embriyoların dondurulması

IVF endikasyonları şunlardır:

- Tubal faktör (tüpler tamamen kapalı ise IVF tek tedavidir)
- Şiddetli erkek faktörü
- Azalmış overyan rezerv
- Daha az invaziv yöntemlerle başarı kazanılamamış olan infertilite nedenlerinde (ovuluar disfonksiyon, endometriozis, nedeni bilinmeyen)

- Overyan yetmezlik (donör oositleri yardımıyla)
- Kanser veya başka bir medikal hastalık tanısı alıp hemen tedavi altına alınacak hastalarda embriyo dondurmak
- Genetik hastalık riski olan hastaların çocuklarına pre-implantasyon genetik tanı yapılabilmesi

➤ **Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon (KOH):** Kontrollü overyan hiperstimülasyon yardımcı üreme teknikleri programında uygulanan bir işlem olup fazla sayıda follikül gelişimi prensibine dayanır. Amaç overlerden çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde etmektir [134]. Tedavi başarısı elde edilen iyi kalitedeki oositlerin sayısına bağlıdır. YÜT’de çoğul gebelik riski elde edilen follikül sayısına değil transfer edilen embriyo sayısına bağlıdır. KOH protokolü her hasta için değişmektedir. Her hastanın kendi özellikleri neticesinde seçilecek bir rejim ile uygun dozda yeterli yanıt elde edilebilir ve iptale giden siklus sayısı azaltılır. Buna rağmen bazı hastalarda doz artsa dahi yeterli yanıt elde edilememektedir.

KOH yapılan hastalarda başlangıç gonadotropin dozunun ayarlanmasında dikkate alınması gereken parametreler aşağıda sıralanmıştır:

- Kadının yaşı
- USG ile belirlenen bazal follikül sayısı
- Bazal FSH, E2 değeri
- Vücut kitle indeksi
- Geçirilmiş over cerrahisi
- Önceki ovulasyon indüksiyonu ve KOH cevabı

2.3.1. KOH ve İlaç Seçimi

2.3.1.1. KOH ve ekzojen gonadotropinler

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler üriner, saf üriner veya rekombinant olabilir. Gonadotropinler 30 kDa ağırlığında glikoprotein yapıda hormonlardır. Karbonhidrat olarak fruktoz, mannoz, galaktoz, asetilglukozamin, N-asetilnöraminik asit bulunabilir. Sialik asit içeriği ise değişkendir. Sialik asit içeriğinin fazla olması ile biyolojik yarı ömür uzar. Gonadotropinlerde α ve β alt üniteleri vardır ve α alt ünitesi tüm gonadotropinlerde aynıdır.

Tablo 2.6. Doğal siklus süresince üretilen glikoproteinler ve etkileri

Glikoprotein	Üretim Yeri	Etki
FSH	Ön hipofiz	Foliküler gelişmeyi uyarır Dominant follikülden estradiol salınımını uyarır
LH	Ön hipofiz	Ovulasyon öncesi oosit matürasyonunu uyarır Pik yaparak ovulasyonu sağlar Ovulasyon sonrası korpus luteum formasyonu ve fonksiyonunun desteklenmesi
Koryonik Gonadotropin	Blastokist	Erken embriyo implantasyonunun desteklenmesi
Koryonik Gonadotropin	Plasenta	Korpus luteum regresyonunun engellenmesi

Human Menopozal Gonadotropin (HMG, Menotropin): Postmenopozal kadınların idrarından elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, intramüsküler enjekte edilir. HMG preparatları farklı üriner kökenli proteinler içerir bu nedenle antijenik olabilirler [135]. Yeni hMG preparatları eskilerden daha çok saflaştırılmıştır ve cilt altı uygulanabilirler.

Saflaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, u-FSH): İmmüno-affinite yöntemi ile idrardaki LH'nin uzaklaştırılması ile elde edilir. Günümüzde yüksek oranda saflaştırılmış preparatları 0.001 IU'den daha az LH içerirler ve üriner protein içerikleri çok az olduğu için cilt altına uygulanabilirler.

Rekombinant FSH (r-FSH): Rekombinant FSH preparatları daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve daha az asidiktir. Ancak östrojen sekresyonunu aynı veya daha güçlü şekilde uyarırlar [136]. Rekombinant gonadotropinlerin avantajı daha az üriner protein içermeleri, daha tutarlı yapıları olmaları ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye daha az değişiklik göstermesidir. Vücut kitle indeksi ile absorpsiyon ters orantılıdır ve VKİ arttıkça absorpsiyon azalır [137]. Dolayısıyla obez ve fazla kilolu hastalarda daha yüksek doz r-FSH düzeyleri gerekir. R-FSH ile çok sayıda follikülde oosit gelişimi indüklenebilir [138].

Rekombinant LH (r-LH): R-FSH'la benzer teknolojiyle üretilmiştir. Bir ampul 75 IU LH içerir ve cilt altına uygulanır. Folliküler seçimi kuvvetlendirmek ve oosit maturasyonunu indüklemek için kullanılabilir. Hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda r-FSH ile ovulasyonu indüklemek veya kontrollü overyan hiperstimülasyon sikluslarında ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılmaktadır. LH, LH/CG reseptörüne bağlanır. Aynı zamanda korpus luteum formasyonunu ve fonksiyonunu destekler. R-FSH'a r-LH eklendiğinde overyan yanıt ve elde edilen follikül sayısı arttırılabilir [138]. Yine IVF'de FSH'a LH eklendiğinde oosit kalitesi daha iyi olarak saptanabilir [139].

Human Koryonik Gonadotropin (hCG): HCG molekül ağırlığı 30 kDa olan LH ile aynı α alt üniteye ve aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. Gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda LH pikini sağlamak için hCG kullanılmaktadır. HCG ovulasyonu tetiklemek için kullanılır. HCG uygulanması ile granüloza hücrelerinin luteinizasyonu, estradiol sentezinden progesteron sentezine dönüş, oosit matürasyonu (germinal vezikül evresinden, profaz I'den mayotik maturasyona ve metafaz II'ye kadar) olur ve 36–40 saat sonra folliküler rüptür gerçekleşir. CG, CG/LH reseptörüne bağlanır.

Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-hCG): R-hCG diğer gonadotropinler ile aynı rekombinant teknoloji kullanılarak elde edilir. %80'i karaciğerde metabolize edilir. 250 μ g r-hCG 5000 IU üriner hCG'ye eşdeğerdir [140]. Subkutan (sc) uygulanabilir. Enjeksiyon sonrası lokal reaksiyon üriner preperata göre daha az görülür. Üriner hCG intramüsküler uygulanır. Üriner hCG'nin 1 ampülünde 5000 IU bulunur.

2.3.1.2. GnRH Agonistleri

Doğal GnRH'lar kısa yarılanma ömrüne sahiptir, enzimatik yolla hızlı bir şekilde inaktive olurlar. GnRH analogları ise daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve daha yüksek reseptör afinitesi bulunur. GnRH agonistleri küçük polipeptid moleküllerdir. Oral biyoyararlanımı çok düşüktür ancak intranazal sprey olarak kullanılabilir, biyoyararlanımı daha iyidir. Esasen parenteral olarak kullanılır. GnRH agonistleri; leuprolide, buserelin, goserelin, nafarelin, histrelin ve triptorelindir. Bu ilaçlar ilk uygulandığında gonadotropin sekresyonunu artırır (flare-up etki), 7–14 gün

sonra ise hipofizer supresyon başlar. Uzun süreli GnRH agonist kullanıldığında GnRH reseptörlerinde down regülasyon gelişir. Sonuç olarak hipofiz GnRH tarafından uyarılara cevap veremez hale gelir ve böylece dolaşan gonadotropinler azalır.

Azalmış serum östrojen konsantrasyonları sonucu sıcak basması, libido azalması, vaginal kuruluk, meme büyüklüğünde azalma, emosyonel bozukluk, kemik mineral dansitesinde azalma olası yan etkilerdir.

2.3.1.3. GnRH Antagonistleri

GnRH antagonistleri hipofizer GnRH reseptörlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve yarışmalı inhibisyon yaparlar böylece GnRH'nin reseptörüne bağlanması engellenir. Etkileri hemen ortaya çıkar ve doz bağımlıdır. Reseptör aktivasyonu yapmadan direkt reseptör blokajı yaparlar ve flare up etkileri yoktur. Agonistlerle karşılaştırıldığında etkili hipofizer supresyon yapmak için daha yüksek doza ihtiyaç vardır, antagonistlerin etkisi ilaç kesilince hızla kaybolur, agonistlerde ise etki yavaş yavaş ortadan kalkar.

İlk iki jenerasyon GnRH antagonisti anaflaksi ve ödem yan etkilerine neden olmuştur. Üçüncü jenerasyon GnRH antagonistleri ramorelix, cetrotorelix, ganirelix ve antarelix' dir. Üçüncü jenerasyon ilaçların sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde reaksiyon, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk ve halsizlik olabilirken; anaflaksi ve ödem görülmez. Diğer ilaçlar ile etkileşimleri yoktur.

2.3.1.4. Klomifen Sitrat (KS)

Klomifen estradiol analogu yapısında olup, selektif estrojen reseptör modülatörleri (SERM) gibi hem estrojen agonist hem de antagonist etkilere yol açar. Estrojenik etkisi zayıftır ve sadece estrojen seviyesi düşük olduğunda belli olur, güçlü anti-estrojenik etki yapar bu yüzden estrojenin kompetitif antagonistidir. Klomifen; enklomifen (%62) ve zuklomifenden (%38) oluşur. Enklomifen daha potanttır ve ovulasyon indüksiyonunda enklomifenin primer rol aldığı belirtilse de [141] aksini savunan yayınlar da mevcuttur [142].

Klomifen estrojene olan yapısal benzerliğinden dolayı endojen estrojen ile yarışır ve nükleer estrojen reseptörlerine bağlanan klomifen daha uzun süre bağlı

kalarak reseptör konsantrasyonlarını azaltır [143]. Hipotalamik seviyede estrogen reseptör azalışı dolaşımdaki estrogen seviyesinin negatif algılanmasına yol açar böylece GnRH salgısı artarak hipofizer gonadotropinlerin artışını tetikler. Klomifen tedavisi sırasında FSH ve LH düzeyi 3-4 kat artar. Artan FSH follikülogenezi, LH ise steroidogenezi stimüle eder. Folliküler faz sırasında estradiolün negatif feedback etkisiyle FSH desensitize olur ve klomifen ile gonadotropinlerden farklı olarak mono folliküler gelişim tetiklenir. Klomifen periferik anti-estrogen etkileri ile endometrial kalınlık artışını engelleyip, servikal mukus kalite ve miktarında azalmaya yol açar.

2.3.1.5. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz sitokrom P450 hemoprotein olup androstenedion ve testosterondan estron ve estradiol sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Aromataz inhibitörleri bu enzimi kompetitif olarak bloke ederek estrogen yapımını baskırlar. Böylece hipotalamik-hipofizer yolda gonadotropin salgılanmasını ve follikül uyarımını arttırlar. Periferde androjenlerin estrojene çevrilememesiyle FSH'a folliküler duyarlılık artmaktadır.

Letrozol, 3. kuşak non-steroidal yapıda aromataz inhibitörü olup, yapılan çalışmalarda ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat'a alternatif olarak gösterilmektedir. Klomifen ve letrozol etkinliklerini karşılaştıran çalışmalarda letrozol grubunda ovulasyon ve gebelik oranları daha yüksek, abortus ve çoğul gebelik oranları daha düşük olarak bulunmuştur. Multifolliküler gelişim ise klomifen grubunda daha yüksek olarak tespit edilmiştir. [144]

Healey ve ark. [145] gonadotropin tedavisine letrozol eklenmesinin, toplam gonadotropin dozunun ve preovulatuvar follikül sayısının azalmasını sağladığını bulmuşlardır.

2.3.2. Ovulasyon İndüksiyonunda Gonadotropinler ve Protokoller

➤ **Konvansiyonel (Fix) Doz Rejim ile Step-Up:** Konvansiyonel doz şemasında ovulasyon indüksiyonuna 75-150 IU/gün FSH veya HMG ile başlanır. Adetin 3. günü başlanan rejimde 7 günlük kullanım sonrası USG ile monitörizasyon yapılır ve E2 değerleri de folliküler gelişimin takibinde önemlidir. Folliküler gelişime göre FSH dozu 75 IU olarak arttırılır. Multifolliküler gelişim siktir.

➤ **Step-Up Protokol (Düşük Doz):** Folliküler büyüme için geçilmesi gereken FSH dozu 'FSH eşik değeri' olarak adlandırılır [146]. Verilen FSH dozları sonrası bu değere ulaşılmış ise folliküler gelişim için düşük dozla artış yapmak yeterli olacaktır. Yüksek dozlarda FSH verilmesi ise daha fazla follikül gelişimine neden olacaktır. Bu görüş düşük doz step-up protokolünün temelini oluşturur [147].

Step-up protokolda günlük olarak düşük doz FSH (37.5-50 IU) ile başlanır ve küçük artışlarla (37.5-50 IU) FSH eşiği geçilinceye kadar yükseltilir. Tedavinin 7. gününde 10 mm üzerinde follikül izlenmez ise aynı dozla 14. güne dek tedavi sürer. 14 gün sonunda USG veya serum E2 ile cevap alınamamış ise doz haftalık 37.5 IU/gün olarak arttırılır.

Başlangıç dozuna aşırı cevap geliştiği durumlarda başlangıç dozu 37.5 IU/gün azaltılır. Başlangıç dozuna 14 gün içinde cevap alınamaz ise diğer siklusta başlangıç dozu 37.5 IU/gün arttırılır [148].

➤ **Step-Down Protokol:** Spontan veya progesteronla indüklenmiş bir menstrüel kanamadan sonra 150-200 IU/gün FSH ile tedaviye başlanır. Amaç spontan sikluslarda perimenstrüel dönemde başlayan ve erken folliküler dönemde devam eden FSH artışının geç folliküler dönemde düşüşünü taklit etmektir. İndüksiyon başlangıcında uygulanan yüksek doz FSH ile, eşik düzeye kısa sürede ulaşılabilir ve overyan yanıtın gözlenmesini takiben FSH dozu eşik düzeyin altına indirilir böylece gelişen follikül sayısı azaltılmaya çalışılır.

Bu yaklaşımda duyarlılığı düşük folliküller gerilerken, duyarlılığı daha fazla olan folliküller gelişimine devam eder yani önde giden follikül 14 mm'ye ulaştığında; dominant follikülün seçimini takiben FSH dozu azaltılır ve diğer folliküller atreziye uğrar.

WHO grup I hastalarda bazal FSH ve LH seviyeleri hipogonadotropik hipogonadizme bağlı olarak düşüktür. Bu nedenle tercih edilen preparat HMG'dir. Ancak r-FSH kullanılacak ise r-LH ile follikülogenezin desteklenmesi gerekir.

2.3.3. KOH ve GnRH Agonist/Antagonist Protokoller

IVF'de ekzojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılırken endojen gonadotropinler erken LH pikine veya prematür luteinizasyona neden olabilirler. IVF sikluslarında GnRH agonist veya antagonistleri ile hipofizer

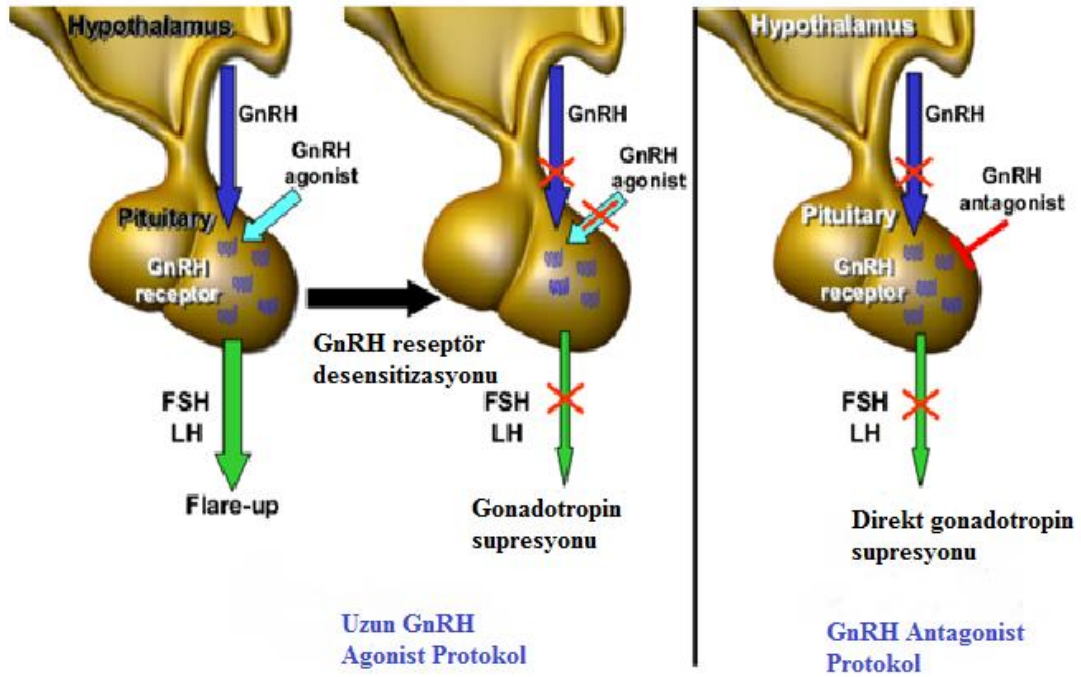
supresyon yapılmaz ise erken LH piki olur ve bu durum erken folliküler fazda yüksek serum estradiol seviyeleri ile sonuçlanır. Dolayısıyla daha az oosit gelişir ve gebelik oranları düşer [149]. Suprese edilmeyen IVF sikluslarında oosit toplanması öncesi spontan ovulasyon %16 civarında görülür [150].

Prematür luteinizasyon; gonadotropin supresyonu sonucu düşük LH seviyelerinde hCG uygulanacağı gün yüksek serum progesteron düzeylerinin izlenmesidir (eşik değerler 0.8 ile 2 ng/mL arasında değişmektedir, bazı otörler ise tanım için P/E2 oranının 1'den yüksek olmasını kullanmıştır) [151]. Eşik değer 1.5 ng/mL kabul edildiğinde prematür luteinizasyon insidansı %6-7'dir. Yetersiz hipofizer baskılanma, LH'a artmış granüloza hücre reseptör sensitivitesi, artmış folliküler LH seviyesi ve artmış LH sensitivitesi ile beraber zayıf overyan cevap prematür luteinizasyonun altta yatan olası nedenleridir [151, 152]. Sonuç olarak IVF protokollerinde GnRH agonist/antagonistleri endojen luteinizan hormon yükselişi ve prematür luteinizasyonu önlemek için kullanılırlar.

➤ **Uzun ve Kısa Protokoller:** Uzun protokolde ilaçlara IVF siklusu öncesindeki menstrüel siklusta başlanır. Bu işlem GnRH agonist, antagonist ve ek olarak oral kontraseptif kullanımıyla (OK) yapılabilir. Ancak maliyet düşünüldüğünde uzun protokolde GnRH agonistler antagonistlere tercih edilir.

Kısa protokolde ilaçlar doğal menstrüel siklusta başlanır. Kısa protokoller için daha çok GnRH antagonistleri tercih edilir.

Eğer hipofiz supresyonu için GnRH agonistleri kullanılacak ise uzun protokoller kısa protokollere göre daha başarılıdır [153].



Şekil 2.12. GnRH agonist ve antagonist protokoller için çalışma mekanizmaları

2.3.3.1. GnRH agonist yöntem (uzun protokol)

GnRH agonistleri ile endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonu baskılanır böylece erken LH piki engellenir. Erken luteinizasyon IVF sikluslarının yaklaşık %20'sinde oositler toplanmadan siklusların iptaline neden olur [154]. Ancak GnRH kullanılan sikluslarda erken luteinizasyon ve siklus iptal oranı %2'lere düşmüştür böylece toplanan yumurta sayısı ve elde edilen gebelik oranı artmıştır [155]. GnRH agonist kullanılan sikluslarda bazı durumlarda duyarsızlık sonucu bir sonraki siklusta kullanılacak dozu arttırmak gerekebilir. Tedavi midluteal aşamada ovulasyondan yaklaşık 1 hafta sonra başlar. Ancak midluteal dönemde GnRH agonist başlandığında gebelik olmadığından emin olmak gerekir, yine de mevcut bir gebelik üzerine GnRH agonistleri kullanıldığında olası bir teratojenite veya abortus ihtimali düşüktür [156]. Endojen gonadotropin seviyelerinin düşük olduğu bu dönemde agonistlere bağlı olarak bir miktar gonadotropin salınımı 'flare' etki olarak bilinir ve folliküler gelişmeyi tetikleme açısından pek yeterli değildir [157]. Siklusu tahmin edilemeyen hastalarda OK kullanımı sonrası, OK kesilmeden 1 hafta önce agonist tedavi başlanabilir. Leuprolid âdet başlayıncaya veya gonadotropinlerin ilk dozuna kadar 1 mg verilebilir ve sonrasında 0.5 mg' a düşürülür ve hCG enjeksiyonuna kadar verilir.

Gonadotropinler ile folliküler stimülasyona serum estradiol seviyesi <30-40 pg/mL olunca veya 10 mm'nin üzerinde follikül yoksa başlanabilir. 14 gün GnRH analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamazsa, GnRH analog kullanım süresi 5-7 günlük sürelerle E2 değeri 40 pg/mL'nin altına düşünceye kadar uzatılabilir veya analog dozu arttırılabilir.

Bazı kadınlarda supresyonun sağlanması için daha uzun süre tedavi gerekebilir ve bazılarında overyan kistler gelişebilir (>20mm) [158]. Overyan kist gelişimi GnRH agonist tedavinin bir komplikasyonudur ve insidansı %8-53 arasında değişmektedir [159]. GnRH agonistlerin gonadotropinler üzerine ilk geçici flare-up etkisi, hipofizer gonadotropinlerin yetersiz supresyonu, GnRH agonistlerin overler ve steroidogenez üzerine direkt etkisi, GnRH agonist kullanıldığında serum progesteron seviyesi kistlerin gelişmesinde olası faktörlerdir [159]. Bu kistler gonadotropinlere zayıf yanıt, azalmış oosit ve embriyo sayısına ve düşük IVF başarısına neden olabilir [160]. Jenkins ve ark. [161] GnRH tedavisi sonrası overyan kist gelişen kadınlarda E2 seviyesini yüksek bulmuştur ve bu kistlerde aspire edilen içerikte de E2'nin yüksek olması bunların fonksiyonel kist olduğunu düşündürmüştür. Bu kistler diğer folliküllerin gelişme ve büyümesini bozabilir aynı zamanda overyan kan akım paternini değiştirerek yan etkilere yol açabilir [162]. Stimülasyon öncesi kist aspirasyonu cevabı negatif etkilemezken [163, 164] hatta aspire edilen overde cevabı arttırabilir [164]. GnRH agonistin kullanım süresini uzatarak kistin regresyonunu beklemek de bir seçenektir. Çapı 3 cm'nin altındaki kistlerde herhangi bir girişim uygulamadan E2 baskılanmış ise ovulasyon indüksiyonuna başlanabilir, baskılanma olmamış ise analog süresi uzatılabilir. [156].

Verilecek olan gonadotropinlerin dozu hastanın özelliklerine göre bireysel olarak değişir. Doz seçiminde hastanın yaşı, over rezerv test sonuçları ve daha önceki stimülasyonlarda alınan cevaplar önemlidir. Genellikle başlama dozu 150 veya 300 IU üriner FSH, rekombinant FSH veya üriner menotropin (hMG) kadardır. Step-up veya step-down yöntem kullanılabilir. Uzun protokollerin bir dezavantajı, endojen gonadotropinlerin baskılanması nedeniyle follikül gelişimini sağlamak için daha yüksek doz gonadotropin gerektirmesidir. Ancak uzun protokolde GnRH agonistin kullanım süresi uzatılarak tedavi istenilen şekilde yönlendirilebilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında follikül elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16

mm boyutunda follikül bulunması faydalıdır. Serum estradiol konsantrasyonu ölçüme ve diğer değişkenlere göre değişir (14 mm veya daha büyük follikül başına 200 pg/mL). Hedeflenen cevap ortaya çıktıktan sonra folliküler maturasyonun tetiklenmesi için 5000-10,000 IU u-hCG verilir. Eş etki için 250 mcg r-hCG kullanılabilir. Üriner ve rekombinant hCG arasında klinik etkinlikte sonuçları açısından bir fark yoktur [165].

Gonadotropinlerle stimülasyona en iyi yanıtlar endometrial kalınlık 8-9 mm arası veya trilaminar (üç katlı) görünüm mevcutsa alınır. HCG günü endometrial kalınlık 6-7 mm veya daha düşükse gebelik sonuçları kötüdür [166]. HCG günü bakılan serum progesteron seviyesinin düşük olması (<0.9-1.0 ng/mL) durumunda gebelik oranlarının düşük olabileceğini savunan araştırmalar olsa da bu konu halen tartışmalıdır [167]. Serum E2 seviyeleri siklus fekditesini öngörmeye önemlidir ve en iyi sonuçlar 500-1500 pg/mL aralıktayken alınırken 200 pg/mL'nin altındaki değerlerde gebelik nadirdir. Unutulmamalıdır ki yüksek E2 değerlerinde çoğul gebelik ve overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski daha yüksektir.

IVF sikluslarının %7-18'i (CDC, Atlanta 2009) oosit toplanmasından önce; kimisi yetersiz overyan yanıt kimisi de aşırı fazla yanıt nedeniyle iptal edilmektedir. Overyan folliküllerde belirgin artış ve overyan genişleme, beraberinde aşırı serum E2 artışı (>3000-5000 pg/mL) overyan hiperstimülasyon riski taşır [168]. Yüksek (aşırı) overyan cevaplı kişilerde yapılabilecek yöntemler şu şekildedir:

- Siklus iptali
- 'Coasting' GnRH agonist tedavisi devam eder ancak 1-3 gün boyunca gonadotropin tedavisi kesilir, Estradiol seviyesi normale gelince hCG verilir
- Oositler toplanır, döllenir fakat transfere kadar tüm embriyolar dondurulur
- Transfer oosit toplandıktan sonra 5 güne kadar geciktirilir, OHSS semptom ve bulguları izlenir

Aşırı overyan cevaplı olgularda bir sonraki siklus genellikle oldukça başarılıdır. Hem oral kontraseptif hem de GnRH agonisti ile yapılan (hapın 21.gününden itibaren 1 mg/gün cilt altı) çift baskılama bu kadınlarda bir sonraki siklusa düşük doz gonadotropin uyarımına (150 IU/gün) iyi yanıt verilmesini sağlamaktadır [156].

GnRH agonist tedavisi olan veya olmayan, u-FSH, r-FSH veya hMG kullanılarak yapılan birçok çalışmada herhangi bir gonadotropin tedavisinin diğerine üstünlüğü olmadığı anlaşılmıştır [169-171]. Buna karşın, 2008 yılında yapılan bir derlemede r-FSH ve hMG karşılaştırılmış ve hMG kullanılan grupta canlı doğum açısından %4'lük bir fark izlenmiştir [172].

GnRH agonistleri ile yapılan down regülasyon sonrası sadece u-FSH veya r-FSH kullanıldığında LH seviyeleri genellikle normal folliküler gelişimi sürdürmek için yeterlidir [173]. Düşük LH seviyeleri fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranlarını negatif etkileyebilir. 2007 yılında yapılan sistematik bir derlemede sadece r-FSH veya r-FSH'a r-LH eklenmesi karşılaştırılmış ve klinik veya devam eden gebelik oranları açısından belirgin fark bulunamamıştır [174]. Ancak kötü over yanıtı hastalarda r-FSH ve r-LH beraber uygulandığında daha iyi gebelik sonuçları elde edilmiştir [174].

2.3.3.2. GnRH Antagonist Yöntem

Öncelikle overleri uyaran fakat daha sonra desensitizasyona bağlı olarak inhibisyon yapan GnRH agonistlerinin aksine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder ve hızlıca gonadotropin salınımını inhibe eder. Antagonist kullanımında; endojen LH salınımını baskılamak için agonistler gibi uzun süre kullanıma gerek yoktur ve reseptör blokajı ile kısa sürede (24 saat) baskılanma sağlanır.

GnRH antagonistlerine başlama süresi hızlıca etkiye mekanizmaları nedeniyle siklusun 5-6. gününe dek ertelenebilir. Östrojen seviyeleri yükselmeye başladığı için, agonistlerle tedavi edilen hastalarda izlenen östrojen eksikliği belirtileri görülmez [175]. Agonistlerle gonadotropinlere karşı overyan cevabı baskılama riski mevcuttur ve bu etki antagonistlerde gözlenmez böylece antagonist protokollerde kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır [175]. Sonuç olarak standart uzun protokol ile tedavi olan kötü overyan yanıtı hastalar antagonist tedaviden fayda görebilir. Aynı zamanda antagonistlerin flare-up etkisi olmadığı için antagonistlerde folliküler kist gelişim riski daha düşüktür. GnRH antagonistleri, özellikle cetorelix daha düşük OHSS riskine sahiptir ve uzun protokol ile benzer gebelik oranları mevcuttur [176].

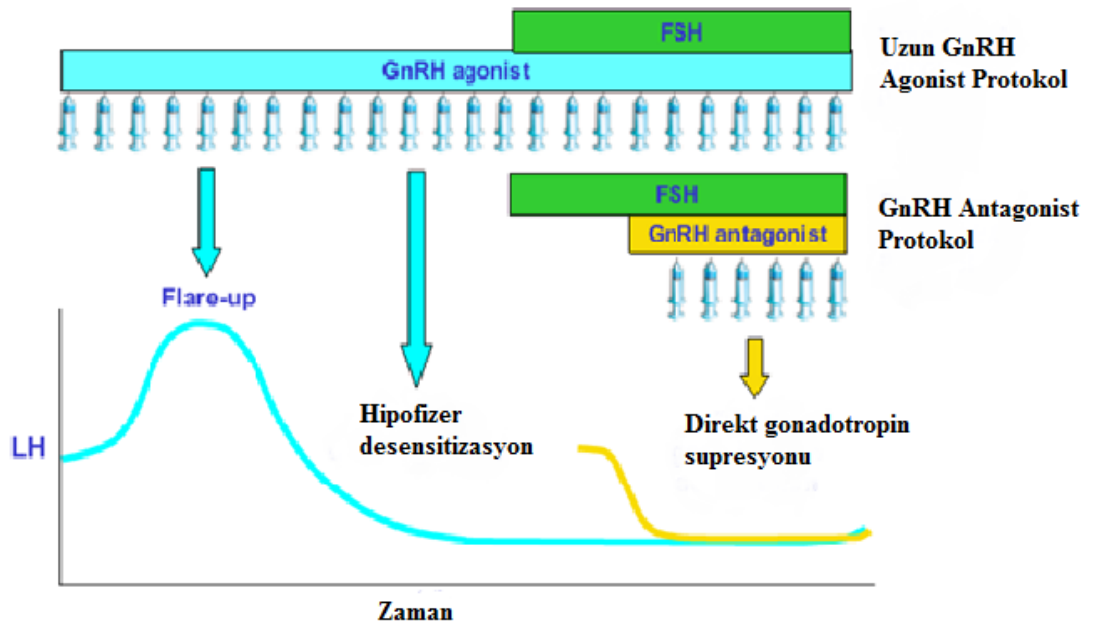
GnRH antagonistleri mutlak tedavi rejimine uyarak her gün alınmalıdır. Antagonistlerle endojen gonadotropin salgısı daha kesin durdurulur dolayısıyla LH seviyesi folliküler gelişim için yetersiz olabilir. Bu nedenle folliküler gelişim için hMG ekleyenler mevcuttur.

Tedavi genellikle gonadotropin tedavisi sonrası 4-7. günde başlar yada verilen cevaba göre uyarlanacak şekilde 3. günde başlanan gonadotropin indüksiyonundan sonra follikül boyutu 13-14 mm'ye ulaştınca GnRH antagonist hCG dozuna dek uygulanır. GnRH antagonistleri genellikle kötü overyan cevaplı hastalarda tercih edilir [156].

Adetin başlangıcını ayarlayabilmek için genel olarak antagonist protokollerde OK kullanımı yaygındır. Folliküllerde senkronize gelişimi sağlamak için genellikle tedavi başlamadan 5 gün önce kesilirler.

Fiks antagonist tedavi protokolü ile standart uzun protokol karşılaştırıldığında her iki stimülasyon rejimi benzer gebelik oranlarına sahip olarak bulunmuştur [177]. 2006'da yapılan sistematik bir derlemede GnRH antagonist ve agonist protokoller karşılaştırılmıştır ve siklus iptal oranları, matür oosit sayıları, siklus başına gebelik oranları ve toplanan oosit sayıları benzer bulunmuştur [178].

Antagonist protokolde siklus öncesi OK kullanımı gebelik oranları üzerinde herhangi bir etki yapmaz. Ancak oligo-amenoreik vakalarda başlangıç gününün tespiti ve optimal endometrial kaliteyi sağlamak, özellikle yüksek bazal LH'ı olan olgularda LH'ı suprese etmek ve folliküllerde senkroniteyi arttırmak amacıyla OK kullanımı çoğu vakada uygulanmaktadır [156].



Reproduced with permission from Borm and Mannaerts. *Hum Reprod.* 2000;15:1490.
Adapted from Hodgen. *Contemp Rev Obstet Gynaecol.* 1990;35:10.

Şekil 2.13. GnRH agonist ve antagonist protokol uygulama ve etki şemaları

2.3.3.3. Kötü over yanıtı hastalarda KOH protokolleri

Kötü over yanıtı hastalar yüksek doz gonadotropin uyarısına az sayıda follikül (<3-5) veya düşük pik estradiol seviyeleri (<500-1000 pg/mL) ile cevap veren hastalar olarak tanımlansa da net bir konsensus yoktur. Bu hastalarda prognoz kötü olmakla beraber bir sonraki siklusta uygulanabilecek protokol over rezervi kötü olduğu için yine kısıtlı olacaktır. Bu hastalarda daha şiddetli ve agresif KOH protokolleri uygulanır [179]:

- Yüksek doz gonadotropinlerle başlanan uzun protokol
- GnRH agonist dozunun düşürülmesi veya gonadotropin başladıktan hemen sonrasında agonist tedavinin kesilmesi
- Sıradan veya mikrodoz flare protokol altında kısa dönem GnRH agonist tedavisi uygulamak
- Uzun süreli GnRH agonisti yerine GnRH antagonist kullanmak

Bazı durumlarda daha yüksek doz gonadotropin kullanımı daha iyi bir folliküler cevaba yol açsa da 450 IU üzerindeki dozlar genellikle ek fayda sağlamazlar [180]. 2009 ve 2010 yılında yapılan derlemelerde kötü overyan yanıtı

hastalarda herhangi bir yöntemin diğerine karşı üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [181, 182]. Kötü overyan yanıtı hastalarda kısa süreli GnRH agonist protokolleri uygulanabilir ve flare-up etkiyle GnRH agonistleri endojen gonadotropinleri arttırabilir böylece ekzojen hormonların etkinliği arttırılabilir. Ancak kısa dönem protokollerde artan endojen gonadotropinler overden salınan androjen miktarında artışa neden olabilir ve iç içe etkilerle korpus luteum devamı, oosit kalitesinde bozulma ve düşük fertilizasyon oranları gözlenebilir [156]. Aynı zamanda endojen LH'nin erken dönemde artışına bağlı prematür LH piki ve siklus iptali riski kısa protokollerde olası bir durumdur.

➤ **GnRH Agonist Kısa ve Flare Protokoller:** Kısa veya uzun protokol kullanımına bağlı olarak, uzun dönem GnRH agonist tedavinin ilk ortaya koyduğu agonistik etki ve uzun dönem kullanımla oluşan supresyon etkisi sağlanmış olur. Siklusun 2. günü GnRH agonist başlanır. Bir gün sonra gonadotropinler eklenerek induksiyona devam edilir; 6. günden itibaren agonistin baskılayıcı etkisi gelişeceğinden doz yarıya düşürülerek devam edilir. 3-4 günlük agonist uygulamasını takiben başta görülen flare etki azalmakta ve hipofizer supresyon gerçekleşmektedir. Ancak kısa protokollerde spontan LH piki ve ovulasyon görülme riski uzun protokole göre daha fazladır. Önde giden folikül 12-13 mm' ye ulaştığı andan itibaren LH düzeyleri kontrol edilmelidir. Bu protokolün amacı, GnRH agonist uygulamasının erken döneminde görülen yüksek endojen gonadotropin ile dışarıdan verilen gonadotropinlerin follikül stimülasyonunda sinerjistik etki göstermesi ve doz ihtiyacını azaltmaktır.

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

Kısa ve uzun GnRH agonist protokollerin karşılaştırıldığı bir derlemede benzer siklus iptal ve gebelik oranları izlenmiştir [183]. Başka bir çalışmada flare protokol ile tedavi edilen kötü overyan cevaplı hastalarda artmış folliküler cevap ve

azalmış siklus iptal oranları izlenmiştir ancak gebelik ve canlı doğum oranları düşüktür [184, 185]. Bu protokol ile serum progesteron ve androjen seviyelerinde artış ve negatif olarak etkilenmiş oosit kalitesi, fertilizasyon ve gebelik oranları görülebilir [186].

Mikrodoz protokolda ise serum progesteron ve androjen seviyelerinde artış olmaz bu muhtemelen uygulanan GnRH agonist dozlarının daha az olmasına bağlıdır [187]. Aynı zamanda OK kullanımına bağlı olası korpus luteumlar da baskılanmış olur [188]. OK-mikrodoz GnRH agonist flare protokol daha önceden kötü overyan yanıt alınan hastalarda faydalı olabilir ve bu hastalarda artmış endojen FSH salınımı ile daha az siklus iptal oranları, yüksek E2 seviyeleri ve artmış gebelik oranları sağlanabilir [187]. Mikrodoz protokolda kısa protokole göre LH piki riski daha düşüktür, bu durum takipte kolaylık ve güvenilirlik sağlar.

Kötü overyan cevaplı hastalarda uygulanan protokollerden bağımsız olarak gebelik beklentisi düşük olmalıdır ve bu hastalarda gebelik elde edildiğinde abortus oranının yüksek olacağı bilinmelidir. Aynı zamanda biyokimyasal abortus oranının yüksekliği embriyolarda anöploidi olabileceğini düşündürmektedir [156].

➤ **Farklı GnRH Antagonist Protokoller/ Klomifen Sitrat ve Letrozol:**

Kötü overyan yanıtı hastalarda yüksek doz gonadotropin kullanımına rağmen yeterli sayıda oosit elde edilemeyebilir ya da yüksek doz gonadotropinlere maruz kalma sonucunda morfolojik olarak bozukluk gösteren, fertilizasyon oranları düşük oositler elde edilebilir. Sonuçta az sayıda kaliteli embriyo transferi yapılan olgularda daha fizyolojik embriyolar elde etmek için klomifen sitrat veya letrozol kullanılabilir [156].

Klomifen sitrat hipofizer gonadotropin salgılanmasını ve overyan gonadotropin duyarlılığını artırır. Klomifen YÜT sikluslarında FSH ile beraber kullanıldığında sinerjistik etki gösterir ve gerekli kümülatif gonadotropin dozunu azaltır. Gonadotropinler ile klomifenin endometrium üzerine negatif etkisi engellenir.

Menstrüasyonun 3-7. günü arası klomifen sitrat (2x50 mg) başlanır. 7. gün yapılan USG ile 150-300 IU FSH başlanır. Follikül çapı 12 mm'yi geçince 0.25 mg GnRH antagonist eklenir.

Kötü overyan yanıtı hastalarda aromataz inhibitörleri (letrozol) diğer bir protokoldür. Aromataz androstenedion ve testosteronu estron ve estradiole çevirir.

Bu protokolda klomifen gibi siklusun 3-7. günü 2.5 mg letrozol kullanılır, geri kalan kısımları aynıdır. Aromataz inhibitörlerinin potansiyel faydaları şunlardır:

- Overyan estrogen üretimini azaltarak endojen gonadotropin seviyelerini artırır.
- Androjen-estrogen değişiminin inhibisyonu ile follikülün FSH sensitivitesini artırır.
- Letrozol klomifen gibi endometrium üzerine negatif etkiler taşımaz.

2.3.4. Luteal Faz Yetmezliği ve Desteği

Ovulasyondan sonra menstrüasyona veya gebeliğe kadar geçen süre luteal faz olarak bilinir. Yaklaşık 2 haftadır. Luteal fazda LH ile stimüle olan korpus luteumdan E2 ve progesteron salgılanır. Progesteron ile endometrium sekretuar faza geçer ve reseptivite kazanır. Estrogen endometrial bezleri besler ve kuvvetlendirir, progesteron ise endometrial stroma üzerine etkilidir. Endometrial reseptivite ile blastokist nidasyon ve implantasyonu gerçekleşir. Konsepsiyon ve implantasyon olursa blastokist gelişerek hCG salgılar. Endojen progesteron üretimi yetersiz ise menstrüel kanama erkenden başlayabilir ancak ekzojen progesteron desteği ile bunun önüne geçilebilir [189]. Eğer korpus luteumdan progesteron salınımı azalırsa endometrium yetersiz cevap verecektir ve embriyo implantasyonu zorlaşacaktır. İnfertil hastalarda insidansı %4 civarındadır [190].

KOH sikluslarında GnRH'ların kullanılması ile hipofizer GnRH reseptörlerinde desensitizasyon oluşmakta böylece LH'nin pulsatil salgılanması bozulmakta ve korpus luteumun fonksiyonu bozulmaktadır böylece luteal faz desteğinin önemi ortaya çıkmaktadır [191].

Sonuç olarak IVF sonrası implantasyonda endometrial reseptivitenin önemli bir rolü vardır. Endometrial reseptivite optimizasyonunda ise progesteronun rolü elzemdir. Progesteron desteği genellikle oosit toplanması veya embriyo transferi olduğu gün başlanır [192]. Kullanım süresi ile ilgili net bir konsensus yoktur, pozitif veya negatif bir gebelik testi sonucu elde edilen zamana kadar, ilk kalp atımı görülünceye kadar veya ilk trimesterin sonuna kadar kullanılabilir [193]. İnamüsküler ve vaginal progesteron eş oranda fayda sağlarlar [194] ancak oral progesteronun biyoyararlanımı düşüktür [195]. Kullanılan progesteron preparatları

fetal doğum defekti veya virilizasyona neden olmaz [196]. Luteal faz desteğinde hCG, progesteron ile beraber veya tek başına kullanılabilir ancak tek başına progesterondan daha efektif değildir ve OHSS riskini artırır [197]. Ek olarak meta-analizler göstermiştir ki östrojen desteği gebelik oranları üzerine ek fayda sağlamamaktadır [198].

2.3.5. IVF Sikluslarının Monitörizasyonu

IVF sikluslarının monitörizasyonu ile aşağıdakiler sağlanabilir:

- Gonadotropinlere verilecek overyan cevap izlenir.
- Hipofizer baskılanma monitörize edilebilir.
- Stimulasyon sırasında, gonadotropin dozunun uygun olup olmadığı değerlendirilir.
- Overyan hiperstimülasyon sendromu önlenmeye çalışılır.
- HCG enjeksiyonu için optimal zaman belirlenir.

Öncelikle over rezervinin tespiti ve FSH'a overyan yanıtı öngörmek için 3. gün FSH bakılabilir, antral follikül sayılabilir veya klomifen sitrat değerlendirme testi yapılabilir. Toplam bazal follikül sayısı 6' dan az iken kötü overyan rezervden bahsedilebilirken, 9' dan fazla antral follikül olduğunda ise OHSS riski artar [199]. Bu değerlendirme ile uygun FSH dozu ve uygun protokol seçimi sağlanır.

Uzun GnRH agonist protokolde hipofizer baskılanma E2 düzeyi, endometrial kalınlık veya antral follikül ölçümü ile takip edilir. E2 seviyesi 40 pg/mL'nin altında, endometrial kalınlık 4 mm'nin altında veya 10 mm'den büyük antral follikül yoksa gonadotropinler başlanır. GnRH antagonist başlama zamanını belirlemek için ultrasonografi ile follikül büyüklüğü takip edilir. En büyük follikül çapı 13–14 mm olduğunda antagonist verilmeye başlanır.

KOH takibinde serum estradiol, LH ölçümü ve USG kullanılır. Serum estradiol seviyesi her zaman oosit büyüklüğüyle paralel değildir ve E2 seviyesi 3 gün veya daha fazla plato çiziyorsa siklus başarısızlıkla sonuçlanabilir [200]. Tedavinin 4. günündeki E2 seviyesi overin ekzojen gonadotropinlere cevabını tahmin ettirebilir. Hem E2 paterni, hem de GnRH agonistinin ilk dozundan sonraki maksimal E2 cevabı KOH'da sonraki siklusun overyan cevabı ile korreledir [200].

Ultrasonografide uygun folliküler büyümeye rağmen yetersiz endometrial kalınlık görülmesi düşük endojen LH seviyesine bağılı olarak düşük folliküler E2 üretimini gösterir. Bu durumda tedaviye rekombinant LH eklenmesi faydalı olabilir [199]. HCG uzun yarı ömrü ve LH ile homolojisi sayesinde LH reseptörleri ile çapraz reaksiyon verir ve ovulasyonun tetiklenmesinde kullanılabilir. Ovulasyon klasik olarak en az 2 follikül 17-18 mm çapa ve endometrial kalınlık en az 8mm' ye ulaştığında gerçekleştirilir. Follikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/mL seviyesine yükseldiğinde LH pikinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin saptanması ve prematür luteinizasyonun engellenmesi için bilgi sağlamaktadır. Folliküler büyümeyi USG ölçümü ile değerlendirerek folliküler matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinmek mümkündür. USG' de en az 3 adet 16 mm follikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. USG ile endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlayabilir. Bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı görülmüştür [200]. Sonuç olarak gelişimini tamamlamış oosit ilk polar cismini atar; oosit-kumulus bileşeni overyan duvardan çıkar ve ovulasyon gerçekleşir.

2.3.6. Oosit Toplanması

Oosit toplanması HCG enjeksiyonundan 36 saat sonra sedasyon ile veya sedasyon olmadan lokal servikal blok ile transvaginal sonografi eşliğinde yapılır. Erken yapılan toplama ile daha az matür oosit elde edilebilir [201] ancak ılımlı sürelerde geç yapmak oosit kalitesi ve fertilizasyon oranını değıştirmez [202]. Oosit toplanması esnasında profilaktik antibiotik kullanımının belirgin faydası yoktur ve klinik gebelik sonuçları üzerine net etkiye sahip değıildir. Enfeksiyonlar genellikle kronik bir olayın alevlenmesi sonucu gerçekleşir [203]; kronik hidrosalpenks, kronik pelvik inflamatuvar hastalık, tubo-overyan abse hikayesi risk faktörleri içerisinde yer alır.

2.3.7. Fertilizasyon

Konvansiyonel mikroiñseminasyon (IVF) veya ICSI ile fertilizasyon sağlanabilir. Spermeleri hazırlamak için swim-up ve density gradient centrifugation

yöntemleri kullanılır. Oositler fertilizasyon varlığı açısından inseminasyondan yaklaşık 18 saat sonra gözlenir. Normalde fertilize olmuş oosit iki ayrı pronukleus (2PN) gösterir, bir tanesi oositin bir tanesi spermden gelir ve perivitellin boşlukta iki tane polar cisimcik vardır. Fertilizasyon aşaması yaklaşık 24 saat gerektirir ve ilk mitotik bölünme ile birlikte sona erer.

Fertilizasyon oranları mikroinjeksiyon yöntemi ile yaklaşık %70' lere çıkmaktadır [204]. ICSI endikasyonları [205]:

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

2.3.8. Embriyo Kültürü ve Transferi

İlk embriyo gelişimi tipik olarak inseminasyon veya ICSI'den sonraki 15-20 saatte olur; fertilizasyon iki pronukleusun varlığı ve ikinci polar cismin atılması ile karakterizedir. Embriyolar 24-30. saatte klivaj açısından kontrol edilir. İlk klivaj embriyo fertilizasyondan 21 saat sonra oluşur; diğer bölünmeler her 12-15 saatte gerçekleşir ve üçüncü günde 8 hücreli forma ulaşılır. Dördüncü günde 16 hücreli morula 'compaction' ile oluşur ve 5-6. günde içi sıvı dolu blastomerlerden oluşan blastokist gelişir.

Embriyoları morula ve blastokist aşamasında desteklemek güçtür. Embriyolar morula öncesi ve sonrası dönemde farklı medyumlara ihtiyaç duyar. Morula öncesi embriyolar pirüvati ve esansiyel olmayan aminoasitleri (fallop tüpünde yüksek oranda bulunur) besin olarak kabul ederken morula sonrası ('compaction' sonrası aşama) embriyolar daha çok glukoz ve esansiyel aminoasitlere (uterusta daha çok bulunur) ihtiyaç duyarlar [206, 207].

‘Compaction’ öncesi embriyolar uterin kavitede yaşayabilir olsa da bu ortam fizyolojik değildir ve embriyoların atılmasına yol açabilir. Bu nedenle blastokist aşaması daha fizyolojik bir zamanı temsil ediyor gibi gözükmektedir [208].

➤ **Uzamış Kültür ve Blastokist Transferi:** Eşit sayıda embriyo transferinin değerlendirildiği çalışmalarda blastokist transferi ile klivaj embriyo transferi tek embriyo transferinde karşılaştırılmış ve blastokist için [208, 209]:

- Daha az sayıda implantasyon başarısızlığı izlenmektedir.
- Daha yüksek gebelik oranları görülmektedir.
- Daha fazla canlı doğum oranları izlenmektedir.

Uzatılmış kültür transferinin dezavantajı herhangi bir embriyonun transfere kadar yaşayamama riskidir ve blastokist transferi ile ikiz sayıları artar [208].

Embriyo transferinde amaç olabildiğince travma oluşturmadan ve çabuk olarak embriyoları endometriuma yerleştirmektir. Mümkün ise mukus, kan ve uterin kontraksiyonlardan kaçınılmalıdır. Servikal kanaldaki mukus katater ucunu tıkayabilir ve uygunsuz yerleşime, embriyo retansiyonuna yol açabilir. Transfer sonrası katater ucunda kan görülmesi endoservikal veya endometrial travmayı düşündürür. Teknik olarak zor transferin getirdiği manipülasyonlar veya servikal tenekulumun kullanılması uterin kontraksiyonları uyarır. Daha önceden bir deneme transferi yapılması tedaviden önce servikal dilatasyondan fayda görebilecek kadınların seçilmesi için faydalı olabilir.

2.3.9. Overyan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)

OHSS ovulasyon indüksiyonunun hayatı tehdit edebilen bir komplikasyonudur. Genellikle ovulasyonu tetiklemek için uygulanan hCG den 3-10 gün sonra abdominal gerginlik, bulantı, kusma ve diyare şikayetleri ile başlar. Tablo ilerlerse letarji, tam bilinç kaybı, anüri ve plevral, peritoneal efüzyona bağlı klinik bulgular ortaya çıkabilir. Sıklığı %0,2 ile %1 arasında değişmektedir [210]. OHSS'de risk faktörleri; genç yaş, düşük vücut ağırlığı, indüksiyon protokolünün tipi, yüksek östrojen düzeyi, hızlı E2 artışı, fazla sayıda stimüle olan follikül sayısı, PKOS varlığı, hCG ile luteal destek uygulanması ve anamnezde OHSS olması şeklinde sıralanabilir [211].

Hastalık kendini sınırlayıcı karakterdedir ve genellikle 10-14 gün içinde takiple ve semptomatik tedavi ile düzelebilir. Patofizyolojisinde; renin-anjiyotensin sistem, sistemik ve lokal inflamatuvar süreçler, sitokin, histamin, prostaglandinler ve vasküler endotelyal growth faktör etkilidir [212].

2.4. OBEZİTE

Obezite ve normalden fazla kilolu olma prevalansı giderek artmaktadır ve şuan Amerika'lı kadınların %28.6'sı fazla kilolu, %35.5'i ise obez grubunda yer almaktadır [213]. Sedanter yaşam, yüksek kalori alımı ve hayat tarzı obezitenin temelini oluşturmaktadır. Aşırı kilolu ve obez tüm bireylerde mortalite riski artmıştır [214]. Obezite giderek daha erken yaşlarda görülmektedir ve adölesan dönemde obezite yetişkin döneme göre kardiyovasküler etkiler açısından daha risklidir [215]. Obezite yağ dokuda trigliseridlerin aşırı depolanmasıdır ve vücut yağ miktarı artmıştır. Normalden fazla kilolu olmak ise biraz daha farklı bir durumdur ve kas, kemik, yağ ve vücuttaki suyu kapsayan toplam ağırlıktaki artıştır. İdeal ağırlığına yakın olan bir kişi aşırı yağlı olmamasına rağmen aşırı kilolu olabilir. Bu nedenle boy ve kilo ölçümünden ziyade vücut yağ miktarı daha önemlidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile tespit edilir.

VKİ= kilogram/metrekare

Normalden fazla kilolu : 25-29.9 kg/m²

Obez : >30 kg/m²

Obezite yüksek kalorili diyetlerin içerdiği yağ dengesizliği sonucu oluşur ve yağ dokusunun genel olarak 3 fonksiyonu vardır:

- Enerji deposudur.
- Travmaya karşı korur.
- Vücut ısısının ayarlanmasında rol alır.

2.4.1. Obezite ve Leptin

Merkezi sinir sistemine (MSS) periferik doku ve hücrelerden gelen uyarılar ile yemek yeme ve doyma durumu düzenlenmektedir. Beyinde ventromedial nükleus

hipotalamusta yer alır ve doyma ile ilişkilidir ancak obezite ventromedial harabiyetten ziyade esasen ventral noradrenerjik demetle ilişkilidir [216].

1994 yılında insan obezite geni (OB) ve onun ürünü Leptin tanımlanmıştır [217]. Leptin yağ dokudan salgılanan bir peptittir. Kanda birçok proteine bağlı olarak dolaşır ve beslenme ve enerji dengesini düzenleyen MSS nöronlarına etkir. Leptin konsantrasyonunun uzun dönem düzenlenmesinde yağ dokusu kütlesi rol alır, yağ dokusu arttıkça leptin miktarı da artar ve leptin seviyesi toklukta ve obezlerde daha yüksektir [218, 219]. Leptin ile enerji dengesinin uzun dönem düzenlenmesi sağlanır ve leptin yemek yemeyi baskılayarak kilo kaybına yol açar [220]. Leptin aynı zamanda leptin reseptörleri vasıtasıyla iş görür (LEPR veya OBR).

Leptin; üreme fonksiyonları, puberte, immun ve inflamatuvar cevap, hematopoez, anjiogenez, kemik yapısı ve yara iyileşmesi dahil birçok mekanizmada rol alır [220]. Leptin yağ dokudan kana salgılandıktan sonra kan beyin bariyerini geçer ve hipotalamik reseptörlere bağlanarak vücut enerji depoları ile ilgili bilgi verir. OB geninde homozigot mutasyon olanlarda (konjenital leptin defekti olan hastalar) ciddi obezite ve hiperfaji görülmektedir; heterozigot mutasyon sahiplerinde ise leptin konsantrasyonları normal kontrollere göre daha düşük bulunmuş ve obezitenin prevalansı bu grupta daha yüksek izlenmiştir. Leptin tedavisi kendini azalmış iştah, kilo kaybı, artmış fiziksel aktivite, endokrin ve metabolik fonksiyonlarda iyileşme ile gösterir [221, 222]. Santral leptin reseptörlerinin aktivasyonu sempatik sinir sistemini aktive eder ve yağ dokuda enerji harcanması artar [223]. Araştırmalar obezlerde daha yüksek bir leptin seviyesini göstermiştir (hiperleptinemi); ve bu leptin seviyesi iştahı azaltmadığı gibi enerji harcanmasını da arttırmaz; sonuç olarak obezlerde bir leptin direncinin varlığı aşıkardır [223]. Leptin rezistansı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve şu görüşler bildirilmiştir [224]:

- Kronik olarak artmış leptin seviyesi hipotalamik leptin reseptör ekspresyonunu azaltır ve leptin sinyal yolağını bozar.
- Leptin rezistansı ve obezite azalmış leptin reseptörleri ve azalmış maksimal leptin sinyal kapasitesi ile ilişkilidir.
- Leptin rezistansı artmış diete bağlı obezite ile ilişkilidir.

Sonuç olarak obezite yol açtığı komplikasyonlar ve tetiklediği hastalıklar nedeniyle yaşam süresini ve kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik ve tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

2.4.2. Obezite ve Fertilite

Obez kadınlarda ergenlikten itibaren reproduktif sorunlar ortaya çıkmaktadır. Fazla kilolu ve obez kadınların %30-47' sinde menstrüel düzensizlikler mevcuttur ve bu düzensizlikler artan kilo ile şiddetlenmektedir. [225, 226]

Bir çok çalışmada artmış VKİ ve subfertilite (azalmış fertilite) arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve ek olarak bir çok gözlemsel çalışmada kilo veren obez kadınlarda ovulasyon sıklığının arttığı gözlenmiştir ki bu da gebelik oranlarına yansıtacaktır [227, 228]. Obez kadınlarda subfertilite genellikle ovulatuvar disfonksiyonlara bağlıdır ve ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınlarda PKOS ile ilişki yaygındır. Yalnız ovulatuvar kadınlarda dahi artmış obezite azalmış spontan gebelik oranları ve fekundite ile ilişkilidir [229, 230]. Bir Hollanda çalışmasında 29 kg/m^2 vücut kitle indeksi üzerinde her 1 birim artışta doğal konsepsiyon oranının %4 azaldığı bulunmuştur [229].

Obezite infertilite tedavisi sonuçları üzerine de negatif etkiye sahiptir. Bazı çalışmalar bu kadınlarda infertilite tedavisi sonucu kötü ve azalmış başarı oranları göstermiştir (azalmış follüküler gelişim, azalmış oosit sayıları) [231, 232]. Bu hastalarda aynı zamanda daha yüksek doz ovulasyon indüksiyon ajanlarının gerektiğini savunan birçok araştırma mevcuttur [233-235]. Maheshwari ve ark. [235] VKİ 25 ve üzerinde dahi olsa bu hastalarda daha düşük gebelik oranları ve daha yüksek abortus riski tespit etmişlerdir. Bu hastalarda follüküler gelişimi sağlamak için daha yüksek doz gonadotropin gerekmektedir ve buna rağmen elde edilen oosit sayısı düşük olabilir, ek olarak diğer değişkenleri sabit olan obez hastalarda daha yüksek doz gonadotropinlerle siklusa başlanmaktadır [235].

Obezite aynı zamanda IVF sonuçlarını da etkilemektedir. Artan VKİ ile birlikte başarısız IVF/ICSI riski artmaktadır ve bu durum obezitenin oosit kalitesi, overyan fonksiyon, endometrial kalite veya bu faktörlerin kombinasyonu üzerine olan ilişkisine bağlı olabilir. 33 çalışmayı ve 48.000 IVF/ICSI siklusunu alan bir meta-analizde fazla kilolu ($\text{VKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) veya obez kadınlarda gebelik ve canlı

doğum oranları daha düşük ve abortus oranı artmış bulunmuştur. Başka bir çalışmada yine gebelik oranları daha düşük bulunurken abortus oranları da daha yüksek izlenmiştir [236, 237]. Subgrup analizde şu durum ortaya çıkmıştır ki benzer sonuçlar fazla kilolu (VKİ ≥ 25 kg/m²) ve normal VKİ sahip hastalar karşılaştırıldığında da mevcuttur [238]. IVF yapılan 5019 siklusun incelendiği bir retrospektif çalışmada obezite artmış gonadotropin doz ihtiyacı ve artmış siklus süresi ile ilişkili bulunmuş olup, yetersiz cevap ya da yetersiz oosit geliştiği için daha fazla siklus iptal oranları gözlenmiştir [237].

Obezitenin subfertiliteye; overyan fonksiyon ve oosit kalitesine bağlı olarak mı yoksa endometrial reseptivite üzerine henüz ortaya çıkaramadığımız etkiler ile mi ya da her iki durumu beraber tetikleyerek mi etki gösterdiği açık ve net değildir. Obezite reproduktif fonksiyonlar üzerine etkisini öncelikle endokrin mekanizmalar üzerinden göstermektedir [239]. Abdominal obezite ile beraber, insülin direnci gelişmekte ve dolaşımda artan insülin seviyeleri izlenmektedir; hepatik seks hormon bağlayıcı globulin sentezi (SHBG) azalır, dolaşımdaki serbest androjen seviyeleri ve overyan androjen üretimi yüksek bulunur. Periferal adipoz doku ile androjenler estrojene dönüşür. Bu durumlar daha çok PKOS'lu hastalarda olsa da sonuç olarak obezite menstrüel bozukluğa ve fertilitede azalmaya neden olmaktadır [240, 241].

Obez ya da fazla kilolu anovulatuvar veya subfertil kadınlarda yardımcı üreme teknikleri uygulanmadan önce öncelikli hedef kilo vermek olmalıdır [235, 242-244]. %5' lik bir kilo kaybı dahi tüm fazla kilolu ve obez infertil hastalarda gebelik sonuçlarını iyileştireceği için teşvik edilmelidir [245].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. AMAÇ

VKİ ≥ 25 kg/m² olan fazla kilolu ve obez kadınlarda 250 ve 500 µg r-hCG'nin oosit-embriyo gelişimi ve ICSI-gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendirmek.

3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamıza Ocak 2002 ve Ocak 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri ve İnfertilite Ünitesine başvuran ve ICSI yapılan; vücut kitle indeksi 25 kg/m² üzerinde olan 58 hasta (toplam 76 siklus) dahil edilmiştir. Hastalar bilgisayar destekli IVF data programından bulunmuştur ve retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden onay alınmıştır.

Tüm hastaların yaşı, infertilite süresi, infertilite etyolojisi, infertilite türü (primer veya sekonder), sigara kullanımı, daha önceki YÜT siklusları ve uygulanan protokollere overyan cevapları, adet 3. günü antral follikül sayısı, FSH ve E2 değeri, VKİ, PKOS varlığı, ek endokrinolojik veya dahili hastalığı, hidrosalpenks varlığı, daha önceden uterin veya servikal bir cerrahi geçirip geçirmediği hasta dosyalarından öğrenildi. Erkeklerin ise semen analizi sonuçları dosyalardan öğrenilerek kaydedildi.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri

<p>Çalışmaya alınma kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yaş ≥ 20, ≤ 38 • VKİ ≥ 25 kg/m² <p>Çalışmaya alınmama kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PKOS' lu hastalar • Dondurulmuş embriyo kullanılan hastalar • Kötü overyan rezerv hikayesi olan hastalar
--

Kötü overyan rezerv için kullanılan kriterler:

- ✓ Önceki KOH sikluslarında kötü overyan cevap hikayesi
- ✓ 3. gün FSH > 10 IU/mL
- ✓ 3. gün estradiol değeri > 60 pg/mL
- ✓ 3. gün bilateral antral follikül sayısı < 6

Hastalar ovulasyon indüksiyonunda kullanılan metoda göre iki grupta değerlendirilmiştir. Grup I 16 hasta ve 21 siklustan oluşmuş olup bu gruptaki hastalara 250 µg subkutan r-hCG yapılmıştır. Grup II 42 hasta ve 55 siklustan oluşmuş olup bu gruptaki hastalara 500 µg r-hCG yapılmıştır.

Tablo 3.2. Grup 1 ve Grup 2

<u>Grup I</u>	<u>Grup II</u>
16 hasta	42 hasta
21 siklus	55 siklus
250 µg r-hCG	500 µg r-hCG

Tüm hastalara uzun dönem GnRH agonist veya GnRH antagonist protokol kullanılarak, r-FSH step-down yöntem ile kontrollü overyan hiperstimülasyon uygulanmıştır. Agonistler kullanıldığında hipofizer desensitizasyon menstrüel siklusun luteal fazında başlayan günlük 1.0 mg subkutan Leuprolide asetat ile sağlanmıştır. GnRH agonistler overyan baskılanma sağlanıncaya kadar kullanılmıştır.

Uzun dönem GnRH agonist kullanımında overyan baskılanma için kriterler:

- ✓ Serum estradiol seviyesi ≤ 50 pg/mL
- ✓ 10 mm üzerinde follikül olmaması
- ✓ Endometrial kalınlık ≤ 6 mm

Follikül büyüklüğünün değerlendirilmesi ve endometrial kalınlık ölçümü için transvaginal (TV) USG kullanılmıştır ve ölçümler infertilite ünitesinde çalışan tecrübeli kadın doğum doktorları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Overyan baskılanma sağlandıktan sonra günlük r-FSH ile folliküler indüksiyona başlanmıştır.

Gonadotropin başlama dozu hasta bazlı değişmekle beraber, başlama dozu seçiminde kullanılan kriterler şunlardır:

- ✓ Kadının yaşı
- ✓ Bazal TV-USG' de antral follikül sayısı
- ✓ 3. gün FSH ve E2 değeri
- ✓ VKİ
- ✓ KOH' a daha önceki overyan cevap hikayesi

GnRH antagonist protokol uygulandığında cetorelix 0.25mg kullanılmıştır. Rekombinant FSH ile yapılan folliküler indüksiyonu takiben başlanan GnRH antagonistler oosit toplama tarihine kadar uygulanmıştır.

Cetorelix başlama kriterleri:

- ✓ E2 >600 pg/mL
- ✓ Önde giden follikül çapı ≥ 14 mm olduğunda

Overyan follikül gelişimi 1–3 günlük aralıklarla transvaginal ultrasonografi ile takip edilmiştir. Folliküler olgunlaşmayı sağlamak için rekombinant hCG 3 yada daha fazla follikül 17 mm çapa ulaştığında uygulanmıştır.

Rekombinant hCG uygulandıktan 36 saat sonra TV-USG eşliğinde lokal anestezi ile oosit toplama yapılmıştır. 14 mm ve üzerinde olan tüm folliküller aspire edilmiştir. Gamet- embriyo büyümesi ve gelişimi standart yöntemlerle yapılmış olup embriyo transferi (ET) abdominal USG eşliğinde yumuşak bir kateter ile yapılmıştır. Oosit toplama ve embriyo transfer işlemleri infertilite konusunda uzman akademisyenler tarafından gerçekleştirilmiştir.

Luteal faz tüm hastalarda oosit toplama gününden itibaren başlanan vaginal progesteron supozituarları ile desteklenmiştir.

İmmatür oositler profaz I (germinal vezikül (GV) ile birlikte olan oositler) veya metafaz I (germinal vezikül kırılması olan ancak polar cisim izlenmeyen) 'de duran oositler olarak tanımlanmıştır.

Embriyo transferinin 12. gününde kandaki beta-hCG seviyesi ölçülmüştür. Beta-hCG seviyesi 20 mIU/mL' nin üzerinde olan hastalar gebe olarak kabul edilmiştir. Klinik gebelik ise TV-USG' de intrauterin gestasyonel kese görülmesi ile tanımlanmıştır.

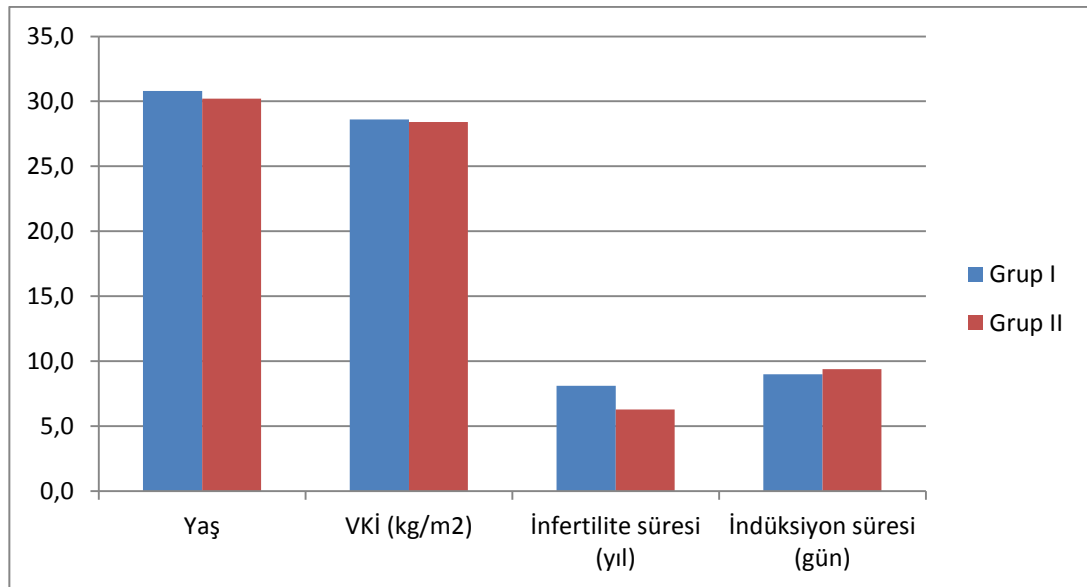
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences for Windows 17.0 (SPSS, Chicago, IL) programı kullanıldı. Sıklık tablolarında geçen nominal değerler Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrik değişkenlerin değerlendirilmesinde Student-t testi ve Kolmogorov-Smirnov test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen metrik değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U test kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için P değeri <0.05 olarak değerlendirildi. Değerler aksi belirtilmedikçe ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir.

5. BULGULAR

Her iki grup da; kadın yaşı, siklus sayısı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi; indüksiyon süresi, kullanılan toplam FSH dozu, hCG uygulandığı gün bakılan E2 seviyesi, follükül sayısı (>17mm, 15-17mm ve 10-14mm) ve endometrial kalınlık; oosit-kumulus kompleks sayısı, metafaz II oosit sayısı, 2 pronukleuslu (2PN) oosit sayısı, metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks yüzdesi, germinal vezikül oosit (GV)/oosit-kumulus kompleks yüzdesi, metafaz I oosit/oosit-kumulus kompleks yüzdesi, fertilizasyon oranı, ilerlemesi duran embriyo oranı, multinukleasyon olan embriyo oranı, 3. günde ≥ 7 blastomer olan embriyo oranı, transfer edilen embriyo sayısı, blastokist transfer oranı, klinik gebelik/embriyo transferi yüzdesi, implantasyon oranı ve OHSS gelişimi açısından değerlendirilmiştir.

Her iki grup; kadın yaşı, vücut kitle indeksi ve infertilite süresi açısından benzer değerlere sahiptir (Tablo 4.1). Her iki grupta da yaş ortalaması 30 olup, VKİ ortalama 28 kg/m^2 dir. İnfertilite süresi ve indüksiyon süresi ortalama olarak Grup I ve Grup II' de sırasıyla 97.7, 76.3 ay ve 9.0, 9.4 gün olup; her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur (Grafik 4.1).



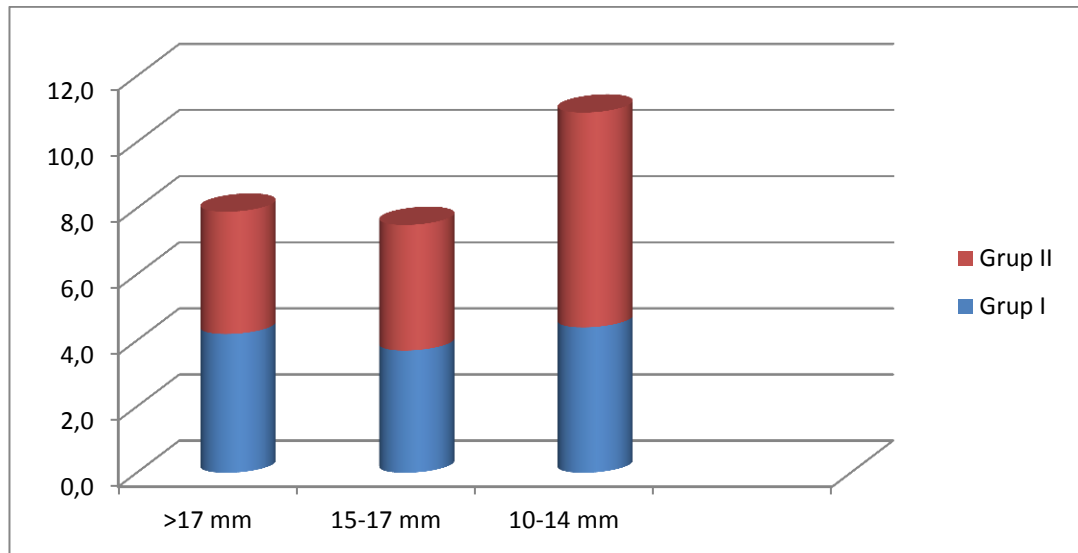
Grafik 4.1. Yaş, VKİ, infertilite süresi ve indüksiyon süresinin Grup I ve Grup II için karşılaştırılması

Tablo 4.1. Grupların temel özellikleri, Grup I (250 µg r-hCG) ve Grup II (500 µg r-hCG)

Değişkenler	Grup I (250 µg r-hCG)	Grup II (500 µg r-hCG)	P değeri
Kadın sayısı	16	42	
Siklus sayısı	21	55	
Kadın yaşı (yıl)	30.8±4.7	30.2±4.1	P >0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.6±3.7	28.4±3.2	P >0.05
İnfertilite süresi (ay)	97.7±51.1	76.3±55.1	P >0.05

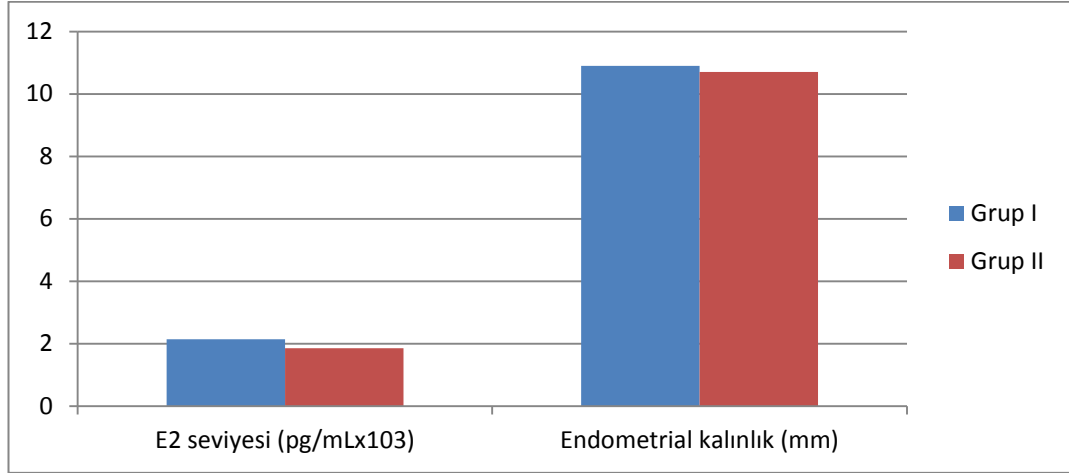
P >0.05: Anlamsız

Her iki grupta da kullanılan toplam FSH dozu açısından anlamlı bir fark yoktur (Grup I: 2497 IU, Grup II: 2379 IU). Rekombinant hCG uygulandığı gün follikül büyüklükleri >17, 15-17 ve 10-14 mm olarak kategorize edildiğinde Grup I ve Grup II için follikül sayıları sırasıyla 4.2, 3.7; 3.7, 3.8; 4.4, 6.5 olarak bulunmuştur ve Grup I ile Grup II arasında follikül büyüklükleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Grafik 4.2) (Tablo 4.2).



Grafik 4.2. Rekombinant hCG uygulandığı gün follikül büyüklükleri >17, 15-17 ve 10-14 mm olarak kategorize edildiğinde Grup I ve Grup II için follikül sayıları

Rekombinant hCG uygulandığı gün Grup I ve Grup II için E2 seviyesi ve endometrial kalınlık sırasıyla 2142.8, 1850.4 (pg/mL) ve 10.9, 10.7 mm olup her iki grup arasında anlamlı fark yoktur (Grafik 4.3) (Tablo 4.2).

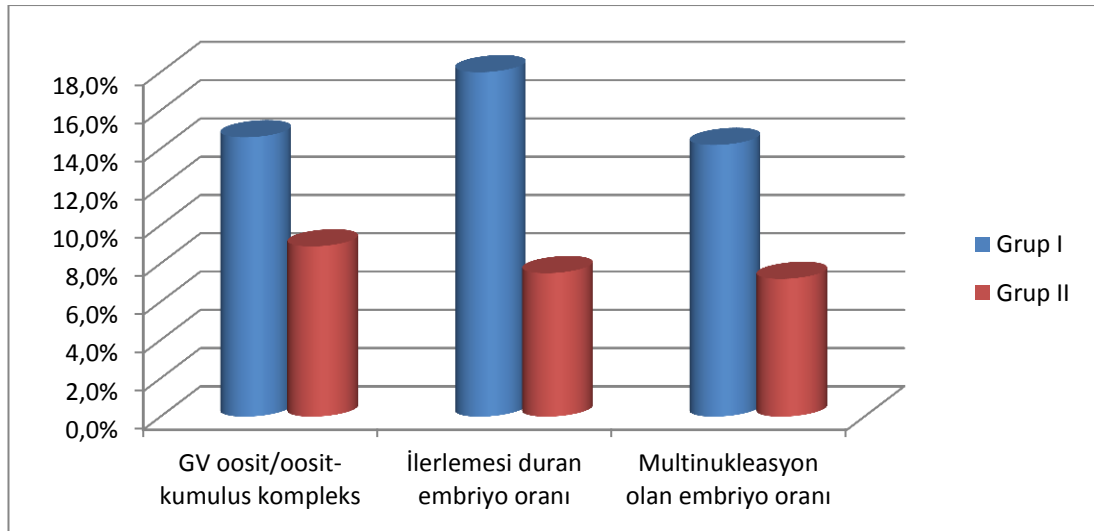


Grafik 4.3. Rekombinant hCG uygulandığı gün Grup I ve Grup II için E2 seviyesi ve endometrial kalınlık

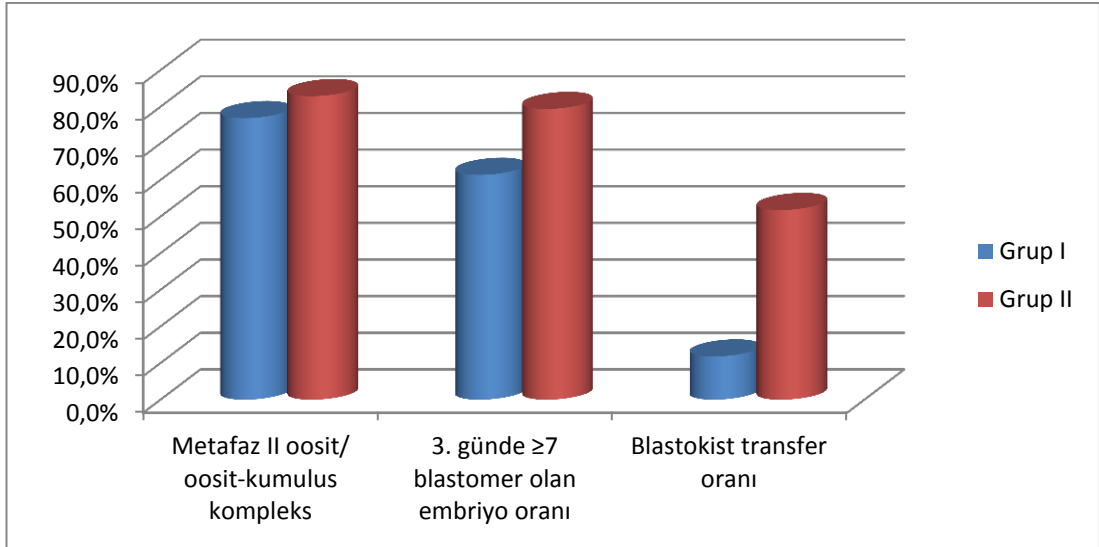
Tablo 4.2. Grupların kontrollü overyan hiperstimülasyona cevapları, Grup I (250 µg r-hCG) ve Grup II (500 µg r-hCG)

Değişkenler	Grup I (250 µg r-hCG)	Grup II (500 µg r-hCG)	P değeri
İndüksiyon süresi (gün)	9.0±1.4	9.4±1.9	P >0.05
Kullanılan toplam FSH dozu (IU)	2497.0±794.6	2379.4±1342.7	P >0.05
hCG uygulama günü E2 seviyesi (pg/mL)	2142.8±1229.4	1850.4±1056.9	P >0.05
hCG uygulama günü >17 mm follikül çapı	4.2±2.8	3.7±2.0	P >0.05
hCG uygulama günü 15-17 mm follikül çapı	3.7±2.8	3.8±3.2	P >0.05
hCG uygulama günü 10-14 mm follikül çapı	4.4±5.8	6.5±6.2	P >0.05
hCG uygulama günü endometrium kalınlığı (mm)	10.9±2.5	10.7±2.0	P >0.05

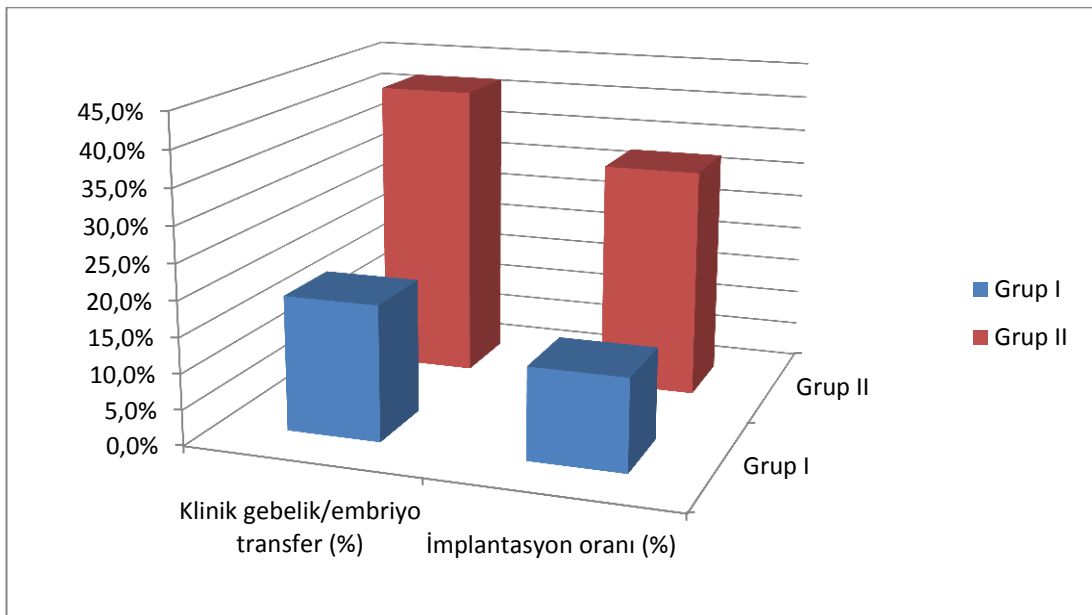
GV oosit/oosit-kumulus kompleks oranı, ilerlemesi duran embriyo oranı ve multinukleasyon olan embriyo oranı Grup I' de Grup II' ye göre anlamlı derecede yüksektir (Grafik 4.4)/(Tablo 4.3). Metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks oranı, 3. gün ≥ 7 blastomerli embriyo oranı ve blastokist transfer oranı ise Grup II' de Grup I' den anlamlı derecede daha yüksektir (Grafik 4.5)/(Tablo 4.3). Oosit-kumulus kompleks sayısı, metafaz II oosit sayısı, 2 pronukleuslu oosit sayısı ve fertilizasyon oranı arasında her iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Ancak implantasyon oranı ve embriyo başına klinik gebelik oranı Grup II' de daha yüksektir (Grafik 4.6) (Tablo 4.3).



Grafik 4.4. GV oosit/oosit-kumulus kompleks oranı, ilerlemesi duran embriyo oranı ve multinukleasyon olan embriyo oranı (%)



Grafik 4.5. Metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks oranı, 3. gün ≥ 7 blastomerli embriyo oranı ve blastokist transfer oranı (%)



Grafik 4.6. Embriyo başına klinik gebelik oranı ve implantasyon oranı (%)

Tablo 4.3. Grupların embriyolojik bilgileri ve gebelik sonuçları, Grup I (250 µg hCG) ve Grup II (500 µg hCG)

Değişkenler	Grup I (250 µg r-hCG)	Grup II (500 µg r-hCG)	P değeri
Oosit-kumulus kompleks sayısı	11.8±6.8	11.6±6.7	P >0.05
Metafaz II oosit sayısı	9.1± 5.0	9.6±5.5	P >0.05
2 pronukleuslu oosit sayısı	7.1± 4.1	7.7±4.6	P >0.05
Metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks (%)	76.9	82.9	<0.05
Germinal vezikül oosit (GV)/oosit-kumulus kompleks (%)	14.6	8.9	<0.05
Metafaz I oosit/oosit-kumulus kompleks (%)	7.3	6.4	P >0.05
Fertilizasyon oranı (%)	78.5	80.0	P >0.05
İlerlemesi duran embriyo oranı (%)	18.0	7.5	<0.01
Multinukleasyon olan embriyo oranı (%)	14.2	7.2	<0.05
3. günde ≥7 blastomer olan embriyo oranı (%)	61.4	79.4	<0.01
Transfer edilen embriyo sayısı	1.5± 0.5	1.3±0.4	P >0.05
Blastokist transfer oranı (%)	11.8	51.8	<0.01
Klinik gebelik/embriyo transferi(%)	19.0	41.8	P=0.06
İmplantasyon oranı (%)	12.9	32.4	<0.05
OHSS (sayı)	1	0	P >0.05

P >0.05: Anlamsız

OHSS: Overyan hiperstimülasyon sendromu

5. TARTIŞMA

Gonadotropinler ovulasyon indüksiyonunda sıkça kullanılmaktadır. FSH ile yapılan folliküler stimülasyon sonrası, kontrollü overyan hiperstimülasyon protokollerinde oosit toplama işlemi öncesi hCG uygulanır. HCG esasen konsepsiyon sonrası en erken 6. günde trofoblastlar tarafından üretilir ve erken dönemde fetal-maternal endokrin işlevlerde, korpus luteumun devamlılığında rol alır.

HCG; LH, FSH ve TSH gibi aynı glikoprotein hormon ailesinde yer alır. Dördü de ortak alfa alt ünitesine sahip olsa da beta alt üniteleri her hormon için farklı olup, bağlanacağı reseptörü belirler. HCG ile LH arasında yapısal bir benzerlik vardır ve her ikisi de aynı reseptörü kullanır [246]. Sonuç olarak YÜT' de ekzojen hCG endojen LH pikini taklit ederek, oositlerin son maturasyonunu sağlamak, ovulasyonu tetiklemek ve luteinizasyonu sağlamak için kullanılır [247].

İlk hCG preparatları 1930'ların sonlarına doğru bulunmuştur [248]. Tarihsel olarak hCG öncelikle gebe kadınların idrarından hazırlanmıştır. Ancak idrardan elde edilen hCG kontrol edilemeyen kaynak, yeterli saflığın sağlanamaması, kontaminasyon riski, alerjik reaksiyonlar, hastadan hastaya veya aynı hasta için dahi siklus başına aktivite değişiklikleri gibi dezavantajlara sahiptir [140, 249]. Üriner hCG içerdiği hormonal olmayan proteinler nedeniyle lokal ve sistemik immunolojik yan etkilere yol açabilir [250].

Üriner hCG (u-hCG)' nin dezavantajları rekombinant teknoloji (genetik mühendisliği) ile ürünü üretme politikasını gündeme getirmiştir ve Çin hamsteri over (CHO) hücrelerine hCG' nin alfa ve beta subünitelerine ait genler tanıtılmıştır ardından kültür ortamlarında yapılan işlemler sonrası kromatografi tekniği kullanılarak yüksek saflıkta rekombinant hCG (r-hCG/koryogonadotropin alfa) elde edilmiştir.

Rekombinant ve üriner hCG' nin farmakokinetik etkileri benzerdir. Her iki ilaç da sırasıyla rekombinant ve üriner için 500 ve 20.000 IU üzerinde lineer seyreden bir etkiye sahiptir ve son eliminasyona kadar yaklaşık 30 saatlik bir yarılanma ömrü mevcuttur. Tek doz intravenöz enjeksiyon sonrası rekombinant preparat üriner preparata göre daha fazla eğri altında kalan alana sahiptir ancak bu

durum her iki preparat da subkutan olarak uygulandığında geçerli değildir. Aynı zamanda rekombinant preparat daha tutarlı bir yapıya sahiptir [249, 251].

Rekombinant gonadotropinler; r-FSH; birçok çalışmada üriner gonadotropinlere göre biyoyararlanım açısından daha iyi olarak bulunsa da [252, 253]; r-hCG ve u-hCG etkinliğe olarak birçok çalışma ve meta-analizde eşdeğerde bulunmuştur [140, 251, 254, 255]. Ancak yan etkiler ve alerjik reaksiyonlar göz önüne alındığında u-hCG daha fazla istenmeyen olaya neden olur [251].

Sonuç olarak rekombinant ve üriner hCG eşdeğer etkinliğe sahip olsa da, tolerabilite açısından r-hCG daha üstündür [249].

Drisoll ve ark. [256] randomize edilmiş bir çalışma sonucunda aspire edilen her follikülde toplanan oosit sayısını, matür oosit sayısını, fertilize oosit sayısını ve klivaj embriyo sayısını 5000 IU u-hCG ve 250 µg r-hCG için benzer bulmuşlardır. Başka birçok çalışma ve meta-analizde de benzer bulgular tespit edilmiştir [254, 257].

Aynı zamanda Ares-Serono Uluslararası İlaç Şirketi 250 µg r-hCG ile 5000 IU u-hCG' yi eşdeğer olarak belirtmiştir.

Al-Inany ve ark. [254] yaptıkları bir meta-analizde rekombinant ve üriner hCG' yi karşılaştırmıştır ve kadın başına devam eden/doğan gebelik açısından, kadın başına klinik gebelik açısından, ciddi OHSS açısından, toplanan oosit sayısı açısından ve klinik gebelik başına düşük sayısı açısından her iki ilaç için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Biz çalışmamızda rekombinant ve üriner hCG arasında etkinlik olarak literatürde bir fark gösterilmemiş olunması nedeniyle tüm hastalarda ovulasyonu tetiklemek için rekombinant hCG kullandık ve sonrasında hiçbir hastada lokal yada sistemik, alerjik yada metabolik bir yan etki izlemedik.

Obezite artmış morbidite ve mortaliteye neden olan bir halk sağlığı problemidir ve giderek daha fazla insan obez kategorisine girmektedir. Fazla kalorili besinleri tüketme alışkanlığı, sedanter yaşam ve egzersiz yapmamak kilo almak için en büyük risk faktörleridir.

Obezite aynı zamanda çok uzun zamandır bilinmekle beraber obstetrik ve jinekolojik patolojiler için bir risk faktörüdür [258]. Obez kadınlarda gebelik ve

doğuma ait komplikasyonlar arttığı gibi endometrial kanser ve meme kanseri gibi jinekolojik tümörlerin de sıklığı artmaktadır [259].

Yalnız şu hususa dikkat etmek gerekir ki üreme fonksiyonlarının başlaması ve sağlıklı devamı optimal vücut ağırlığının varlığına bağlıdır ve düşük kiloda veya normalden fazla kiloda olmak üreme fonksiyonlarını olumsuz etkiler [231]. Rich-Edwards ve ark. [260] düşük kilolu ($VKİ <18.5 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($VKİ >25 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($VKİ >30 \text{ kg/m}^2$) olmanın anovulatuvar infertilite üzerine artmış etkisi olduğunu göstermiştir. Düşük kilolu ve fazla kilolu kadınlarda azalmış fekundite büyük olasılıkla birden çok endokrin ve metabolik değişikliğe; steroid, insülin, leptin, gherelin, gonadotropin gibi hormonların salınım ve etki mekanizmasındaki bozukluğa bağlıdır [237].

Fazla kilolu kadınlarda menstrüel düzensizlik ve anovulasyon daha sıktır; bu da muhtemelen GnRH, SHBG, overyan ve adrenal androjenler ve gonadotropinlerin pulsatil salınımının bozulması ve insülin metabolizmasındaki değişikliklere bağlıdır [231]. İnfertil hastalarda obezite sık görülmekle beraber, anovulasyon, PKOS ve insülin direnci infertilite etyolojisinde iç içe geçmiş yakın kavramlardır. Yalnız şunu da unutmamak gerekir ki fazla kilolu olmak ve obezite PKOS' dan bağımsız olarak infertiliteye yol açabilir ve infertil hastalarda anovulasyon dışında başka mekanizmalarla üreme fonksiyonlarını bozabilir.

Folikül gelişiminde bozulma, embriyo gelişiminde değişiklikler, implantasyon ve reseptivite bozuklukları obeziteye bağlı olarak gelişebilecek değişiklikler olup infertiliteye neden olabilir [261-263].

Fazla kilonun ve obezitenin IVF ve ICSI üzerine etkileri klinik çalışmalar ve gözlemlerde belirtilmiştir. Fazla kilolu ve obez kadınlar normal kilolularla karşılaştırıldığında overyan stimülasyonda daha fazla FSH' a gerek duyarlar, bu hastalarda daha az oosit toplanır, serum estradiol seviyesi daha düşüktür, daha sık siklus iptali gözlenir ve fazla kilolu grupta daha düşük gebelik oranları mevcuttur [232, 264-266].

Wass ve ark. [267] abdominal yağ dokusu ve abdominal çevrenin IVF sonuçları için tek başına obeziteden daha fazla etkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda abdominal yağ dokusu ve abdominal çevre metabolik sendromun bir

komponenti olup kadın üreme fonksiyonları dışında genel vücut fonksiyonları açısından da olumsuz etkilere sahiptir.

Biz çalışmamızda fazla kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) infertil hastaları değerlendirdik; PKOS olan hastaları infertilite üzerine ek mekanizmalarla etki gösterebileceği için çalışmamıza dahil etmedik. Her iki grupta da $VKİ$ ortalaması paralel olup, kötü overyan rezerv ve yaş bağımsız olarak infertilite üzerine etki gösterebileceğinden dolayı kötü over rezervi olan hastaları çalışma dışında tuttuk. Her iki grupta da yaş ortalaması paraleldi.

Fedorcsak ve ark. [237] YÜT üzerine kadın kilosunun etkisini değerlendirdikleri çalışmada $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda vücut kitle indeksi arttıkça YÜT protokollerinde daha uzun süre FSH stimülasyonuna gerek olduğunu, kullanılan total FSH dozunun arttığını, siklus iptal oranının arttığını, yetersiz folliküler gelişimin daha sık olduğunu ve daha az oosit toplandığını bulmuşlardır. Ek olarak $VKİ$ arttıkça daha az sayıda ortalama embriyo transferi olduğunu göstermişlerdir. Ancak embriyo kalitesi, transfer edilen embriyo başına implantasyon oranı ve biyokimyasal gebelik oranı açısından fark bulamamışlardır.

Wang ve ark. [231] $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda normal vücut kitle indeksi olan hastalara göre azalmış fekundite tespit ederken; fazla kilolu ve obez grup arasında belirgin fark yoktu ancak ciddi (morbid) obez ($VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$) olan grupta obez ve fazla kilolu grup arasında fekundite açısından fark vardı.

Esinler ve ark. [268]' da 1113 ICSI siklusunu değerlendirmiş; obezite ve morbid obezitenin IVF/ICSI sikluslarında daha fazla gonadotropin ihtiyacı oluşturacağını, artmış siklus iptal oranlarına neden olacağını ve bu kadınlarda daha az kumulus-oosit kompleks elde edilebileceğini göstermiştir.

Biz çalışmamızda fazla kilolu ve obez hastaları ovulasyonu tetiklemek için daha önceden uygulanan 250 veya 500 μg r-hCG dozuna göre iki gruba ayırdık ve her iki grupta da $VKİ$ ortalaması benzerdi (Grup I:28.6; Grup II:28.4; kg/m^2). Fazla kilolu ve obez hastalarda overyan hiperstimülasyonda daha fazla ve daha uzun süre gonadotropin kullanımı ihtiyacı varken, ovulasyonu tetiklemek için kullanılacak olan 250 veya 500 μg r-hCG de ICSI yapılan infertil hastalarda farklı sonuçlar oluşturabilirdi.

Biz çalışmamızda tüm hastalara ICSI uyguladık. Özellikle ciddi erkek faktörü olan hastalarda daha yüksek başarı oranları ile uygulanan ICSI şuan spektrumu daha da genişletilerek başarı oranını arttırmak için nedeni açıklanamayan infertilitede [269], sınırdaki erkek subfertilitesi olan hastalarda [270], immunolojik infertilitede [271] ve daha önceden konvansiyonel IVF ile başarı elde edilemeyen hastalarda kullanılmaktadır.

Bukulmez ve ark. [272] ICSI ve IVF sonuçlarını sadece tubo-peritoneal faktör nedeniyle infertilitesi olan hastalarda değerlendirmiş olup; çalışmaya 38 yaşından küçük, hidrosalpenks olmayan kadınları almışlardır. IVF ve ICSI yapılan grupta yaş ortalaması kadın ve erkek için sırasıyla 34 ve 37 olup infertilite süresi de her iki grupta sırasıyla 10 ve 9 yıldır. Her iki grupta da elde edilen oosit, embriyo ve matür kumulus-oosit sayıları eş olup; implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından fark yoktur. Sonuç olarak bu hastalarda ICSI'nin konvansiyonel IVF'e ek fayda sağlamadığını tespit etmişlerdir.

Normalde siklus ortasında oositlerin son maturasyonu LH ile tetiklenirken; oosit-kumulus hücre iletişimi, folliküler rüptür ve ovulasyon ICSI/IVF sikluslarında hCG ile tetiklenmektedir ve toplanan oosit sayısı hCG etkinliğini ölçen anlamlı bir parametredir. HCG folliküler büyüme ve gelişmede rol almasa da ovulasyon ve sonrasındaki fertilizasyon açısından folliküler rüptür, luteinizasyon ve miyoz gibi aşamalarda rol alır [53]. Metafaz II oosit yüzdesi ise miyozun yeniden başladığının ve oosit son maturasyonunun bir göstergesidir.

Chang ve ark. [140] yaptıkları prospektif, randomize, karşılaştırmalı çalışmada; 18-38 yaş arası, düzenli adet gören, PKOS olmayan ve en az 2 yıllık infertilite süresi olan, 275 obez olmayan hastayı (VKİ ≤ 30 kg/m²) değerlendirmişlerdir ve bu hastaların 94'üne 250 µg r-hCG (ortalama yaş: 32.6±3.7; VKİ: 23.3±3.1 kg/m²), 89'una 500 µg r-hCG (ortalama yaş: 31.7±3.5; VKİ: 22.9±3.1 kg/m²) ve 92'sine 10,000 IU u-hCG (ortalama yaş: 32.2±3.7; VKİ: 23.3±2.9 kg/m²) uygulamışlardır. Her gruptan elde edilen oosit sayısı benzerdir (13.6±0.8, 14.6±0.8, 13.7±0.8 sırasıyla). Oosit toplandıktan sonraki 1. gün 2 pronukleuslu fertilize oosit sayısı, embriyo transfer günü 2 pronukleuslu veya klivaj embriyo sayısı 500 µg r-hCG kullanılan grupta 250 µg r-hCG kullanılan gruba göre

anlamli olarak daha yuksekti ancak her uc grup icin de klinik gebelik oranlari sirasiyla %35.1, 36.0, 35.9 olup aralarinda anlamlı bir fark yoktur.

Chan ve ark. [273] prospektif, randomize, çift kör çalışmaları ile; 18-40 yaş arası, VKİ ≤ 28 kg/m² olan ve kötü overyan rezervi olmayan 60 ICSI yapılan kadını değerlendirmişlerdir. Bir grup 250 µg r-hCG alırken diğer grup 500 µg r-hCG almıştır. Her iki grup için yaş, VKİ ve infertilite süresi açısından anlamlı fark olmayıp sirasiyla 33.9±4.1, 34.6±3.4; 21.4±2.6 kg/m², 22.1±2.7 kg/m²; 5.7±3 yıl, 5.3±2.9 yıl şeklinindedir. Her iki grup arasında aspire edilen oosit sayısında, metafaz II oosit sayısında ve metafaz II oosit/toplama yapılan oosit oranında anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı zamanda her iki grup arasında implantasyon (%15.6-13.5) ve gebelik oranları (%23-26) açısından da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Serum ve folliküler sıvı hCG seviyeleri ise daha yüksek doz r-hCG alan grupta daha yüksek bulunmuştur.

Bir çalışmada folliküler sıvı hCG miktarının serum hCG'ye oranı gebelik için bir öngörücü olarak hipotez edilmiş [274] olsa da başka çalışmalarda bunun net olmadığı savunulmuştur ve bu hipotez bir kesinlik kazanmamıştır [275].

Salha ve ark. [276] yaptıkları prospektif, kohort çalışma ile VKİ olarak değerlendirdikleri yağ dokunun hCG, gonadotropinler ve IVF sonuçları üzerine etkisini araştırmışlardır. IVF yapılan VKİ ≥ 26 kg/m² olan 50 hasta ile normal VKİ olan 50 hasta eşleştirilmiştir; yaş ve infertilite nedeni olarak benzer iki grup yapılmıştır. Normal VKİ olan hastalarda, yüksek VKİ olan gruba göre oosit toplama günü daha yüksek ortalama serum hCG düzeyi (99.6, 63.9 U/L; p<0.0003) tespit etmişlerdir. Yüksek ve normal VKİ olan gruplar için toplanan oosit sayısı (11.8±1.8; 16.1±3.9), oosit/follikül oranı (%33.9; 41.7; p<0.05), fertilize olan oosit sayısı (5.8±0.7; 8.1±1.1), fertilizasyon oranı (%46.2; 61.3; p<0.05) ve siklus başına klinik gebelik oranı (%26.6; 37.1; p<0.05) karşılaştırıldığında; bu değerler yüksek VKİ olan grupta daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular eşliğinde şu söylenebilir ki vücut kitle indeksi IVF başarısında söz sahibi olup; vücut yağ miktarı, yüksek VKİ; hCG dağılım ve metabolizmasını etkileyerek İVF sonuçlarını değiştirebilir.

Literatürü derlediğimizde fazla kilolu ve obez hastalarda 250 ve 500 µg r-hCG' nin etkinliğini değerlendiren ve yağ dokusu ile hCG metabolizması arasındaki durumu ortaya koyan fazla bir çalışma göremedik. Kahraman ve ark. [277]

yaptıkları prospektif, randomize, kontrollü çalışmada VKİ ≥ 26 kg/m² olan ICSI yapılan hastaları araştırmışlardır. PKOS ve kötü overyan rezervi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir ve toplam 105 siklus iki gruba randomize edilmiştir. İlk gruba; 54 siklus, 250 µg r-hCG, ikinci gruba; 51 siklus, 500 µg r-hCG verilmiş olup her iki grupta da yaş (31.2±4.3; 32.2±4.3), VKİ (29.7±3.1; 29.4±2.9; kg/m²) daha önceki tüp bebek deneme sayıları, indüksiyon süresi, kullanılan protokol ve toplam kullanılan gonadotropin dozu eşdeğerdedir. Toplam ve metafaz II oosit sayıları, metafaz II/toplam oosit oranı; 2 pronukleus, fertilizasyon ve ortalama transfer edilen embriyo sayıları arasında anlamlı fark yoktur. Oosit toplama günü serum ve folliküler sıvı hCG değerleri ise 250 µg r-hCG alan grupta 500 µg r-hCG alan gruba göre anlamlı derecede azdı (p < 0.01). 250 ve 500 µg r-hCG alan gruplarda ortalama gebelik oranı (%57.4, 54.9), klinik gebelik oranı (%50, 47.1) ve implantasyon oranı (0.6±0.27, 0.6±0.26) açısından ise anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgular ışığında 250 µg r-hCG' nin ovulasyon indüksiyonu, ICSI ve gebelik sonuçları açısından VKİ ≥ 26 kg/m² olan hastalarda dahi güvenle ve 500 µg r-hCG' ye eşdeğerde kullanılabilceğini savunmuşlardır.

Çalışmamızda:

- GV-oosit/oosit-kumulus kompleks oranı grup I ve II için sırasıyla %14.6, 8,9; p<0.05 olup 250 µg r-hCG alan grupta daha yüksektir.
- Metafaz II oosit/oosit-kumulus kompleks oranı grup I ve II için sırasıyla %76.9, 82.9; p<0.05 olup 500 µg r-hCG alan grupta daha yüksektir.
- İlerlemesi duran embriyo oranı grup I ve II için sırasıyla %18, 7.5; p<0.01, multinukleasyon olan embriyo oranı grup I ve II için sırasıyla %14.2, 7.2; p<0.05 olup 250 µg r-hCG alan grupta daha yüksektir.
- 3. gün ≥ 7 blastomerli embriyo oranı grup I ve II için sırasıyla %61.4, 79.4; p<0.01, blastokist transfer oranı grup I ve II için sırasıyla %11.8, 51.8; p<0.01 olup 500 µg r-hCG alan grupta daha yüksektir.
- Gebelik oranları embriyo transferine göre grup I ve II için sırasıyla %19, 41.8; p=0.06, implantasyon oranları grup I ve II için sırasıyla %12.9, 32.4; p<0.05 olup 500 µg r-hCG alan grupta daha yüksektir.

Çalışmamız retrospektif olarak düzenlenmiş bir çalışma olup 250 ve 500 µg r-hCG' nin vücut kitle indeksine göre ($VKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar alınmıştır) etkinliğini ölçmeyi; ICSI ve gebelik sonuçları açısından aralarında bir fark olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Yağ dokunun hCG metabolizması ve etkinliği üzerine etkisini değerlendirecek geniş tabanlı ve prelinik ile eş-zamanlı yürütülecek çalışmalar daha başka metabolik süreçler hakkında da bilgi verecek ve klinik çalışmalara ışık tutacaktır.

Çalışmamızın az sayıda hasta ve siklus ile yapılmış olması ve prospektif, randomize bir çalışma olmaması bizim için hız kısıtlayıcı bir unsur olsa da literatürde fazla kilolu ve obez hastalarda klinik sonuçlar üzerine r-hCG'nin tek veya çift doz kullanımını değerlendiren sadece bir çalışma bulunması bu çalışmanın klinik ile bütünleşmesinde kolaylık sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Tüm bu çalışmaların ve bulguların kapsamında kendi çalışmamızı değerlendirdiğimizde:

- VKİ ≥ 25 kg/m² olan fazla kilolu ve obez hastalarda; 250 µg r-hCG ile yapılan LH piki 500 µg r-hCG kullanımı ile karşılaştırıldığında suboptimal derecede kalmaktadır.
- Oosit maturasyonu esnasında suboptimal dozaj gelecekteki embriyo gelişim ve kalitesini olumsuz etkileyebilir.
- Bozulmuş oosit ve embriyo kalitesi implantasyon ve gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Sonuç olarak ICSI yapılacak VKİ ≥ 25 kg/m² olan fazla kilolu ve obez hastalarda 500 µg r-hCG ile daha iyi kalitede ve daha fazla sayıda oosit ve embriyo elde edilebilir. Aynı zamanda daha iyi oosit ve embriyo gelişimi ileride ki gebelik sonuçları üzerine de olumlu etki gösterecektir.

7. REFERANSLAR

1. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2013. 99(1): p. 63.
2. Guttmacher, A.F., Factors affecting normal expectancy of conception. *J Am Med Assoc*, 1956. 161(9): p. 855-60.
3. Wang, X., et al., Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*, 2003. 79(3): p. 577-84.
4. Slama, R., et al., Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod*, 2012. 27(5): p. 1489-98.
5. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*, 1991. 56(2): p. 192-3.
6. Boivin, J., et al., International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*, 2007. 22(6): p. 1506-12.
7. Wilcox, L.S. and W.D. Mosher, Use of infertility services in the United States. *Obstet Gynecol*, 1993. 82(1): p. 122-7.
8. Stephen, E.H. and A. Chandra, Use of infertility services in the United States: 1995. *Fam Plann Perspect*, 2000. 32(3): p. 132-7.
9. Thoma, M.E., et al., Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*, 2013. 99(5): p. 1324-1331 e1.
10. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1992. 820: p. 1-111.
11. Hull, M.G., et al., Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6510): p. 1693-7.

12. Tournaye, H., Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006. 18(3): p. 253-9.
13. Wilkes, S., et al., Epidemiology and management of infertility: a population-based study in UK primary care. *Fam Pract*, 2009. 26(4): p. 269-74.
14. Thonneau, P., 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): p. 811-6.
15. Forti, G. and C. Krausz, Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(12): p. 4177-88.
16. Irvine, D.S., Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod*, 1998. 13 Suppl 1: p. 33-44.
17. Fritz, M.A. and L. Speroff, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. 2010, Philadelphia, Pa.; London: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Speroff, L., Female Infertility, in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* L.S. Marc A. Fritz, Editor. 2011, Lippincott Williams & Wilkins.
19. Richardson, S.J., V. Senikas, and J.F. Nelson, Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 65(6): p. 1231-7.
20. Faddy, M.J. and R.G. Gosden, A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod*, 1995. 10(4): p. 770-5.
21. Maheshwari, A., M. Hamilton, and S. Bhattacharya, Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*, 2008. 23(3): p. 538-42.
22. De Souza, M.J., et al., High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(12): p. 4220-32.
23. Laven, J.S., et al., New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv*, 2002. 57(11): p. 755-67.

24. Jick, H. and J. Porter, Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet*, 1977. 1(8026): p. 1354-5.
25. Westhoff, C., P. Murphy, and D. Heller, Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril*, 2000. 74(4): p. 624-8.
26. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive, S., Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2008. 90(5 Suppl): p. S66-8.
27. Johnson, N., et al., Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD002125.
28. Pritts, E.A., W.H. Parker, and D.L. Olive, Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, 2009. 91(4): p. 1215-23.
29. Bozdag, G., et al., Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online*, 2009. 19(2): p. 276-80.
30. Homer, H.A., T.C. Li, and I.D. Cooke, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*, 2000. 73(1): p. 1-14.
31. Clementini, E., et al., Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2005. 20(2): p. 437-42.
32. Faddy, M.J., et al., Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*, 1992. 7(10): p. 1342-6.
33. Schwartz, D. and M.J. Mayaux, Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med*, 1982. 306(7): p. 404-6.
34. Lashen, H., et al., Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod*, 1999. 14(4): p. 964-9.

35. Roest, J., et al., The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. *Fertil Steril*, 1996. 66(6): p. 969-73.
36. Copperman, A.B., Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril*, 2003. 80 Suppl 1: p. S16-24; discussion S32-4.
37. Sauer, M.V., R.J. Paulson, and R.A. Lobo, Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA*, 1992. 268(10): p. 1275-9.
38. Templeton, A., J.K. Morris, and W. Parslow, Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*, 1996. 348(9039): p. 1402-6.
39. Hansen, K.R., et al., Reproductive ageing and ovarian function: is the early follicular phase FSH rise necessary to maintain adequate secretory function in older ovulatory women? *Hum Reprod*, 2005. 20(1): p. 89-95.
40. Klein, N.A., et al., Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(3): p. 1038-45.
41. de Koning, C.H., et al., The endocrine and follicular growth dynamics throughout the menstrual cycle in women with consistently or variably elevated early follicular phase FSH compared with controls. *Hum Reprod*, 2008. 23(6): p. 1416-23.
42. Newcomb, W.W., M. Rodriguez, and J.W. Johnson, Reproduction in the older gravida. A literature review. *J Reprod Med*, 1991. 36(12): p. 839-45.
43. Hunt, P.A. and T.J. Hassold, Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet*, 2008. 24(2): p. 86-93.
44. Pellestor, F., T. Anahory, and S. Hamamah, Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res*, 2005. 111(3-4): p. 206-12.

45. Collins, J.A. and P.G. Crosignani, Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*, 1992. 39(4): p. 267-75.
46. Lessey, B.A., Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2011. 96(3): p. 522-9.
47. Committee on Gynecologic Practice of American College of, O., Gynecologists, and M. Practice Committee of American Society for Reproductive, Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2008. 90(5 Suppl): p. S154-5.
48. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012. 98(2): p. 302-7.
49. Kruger, T.F., et al., Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1988. 49(1): p. 112-7.
50. World Health Organization., WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010: Cambridge.
51. Sokol, R.Z., Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Semin Reprod Med*, 2009. 27(2): p. 149-58.
52. Murray, M.J., et al., A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*, 2004. 81(5): p. 1333-43.
53. Hoff, J.D., M.E. Quigley, and S.S. Yen, Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 57(4): p. 792-6.
54. Miller, P.B. and M.R. Soules, The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol*, 1996. 87(1): p. 13-7.
55. McGovern, P.G., et al., Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril*, 2004. 82(5): p. 1273-7.

56. Katz, E., The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. *Fertil Steril*, 1988. 50(6): p. 839-50.
57. Kerin, J.F., et al., Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981. 88(2): p. 81-90.
58. Wathen, N.C., et al., Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. 288(6410): p. 7-9.
59. Hull, M.G., et al., The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*, 1982. 37(3): p. 355-60.
60. Scott, R.T., et al., Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod*, 1995. 10(7): p. 1706-10.
61. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012. 98(6): p. 1407-15.
62. Jayaprakasan, K., et al., Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 2008. 90(6): p. 2126-32.
63. Scott, R.T., Jr., et al., Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990. 54(2): p. 297-302.
64. Sharif, K., et al., Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of in vitro fertilisation outcome. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998. 105(1): p. 107-12.
65. Muasher, S.J., et al., The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1988. 50(2): p. 298-307.

66. Toner, J.P., et al., Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*, 1991. 55(4): p. 784-91.
67. Pearlstone, A.C., et al., Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril*, 1992. 58(4): p. 674-9.
68. Broekmans, F.J., et al., A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(6): p. 685-718.
69. Roberts, J.E., et al., Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2005. 83(1): p. 37-41.
70. Abdalla, H. and M.Y. Thum, An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod*, 2004. 19(4): p. 893-8.
71. Jain, T., M.R. Soules, and J.A. Collins, Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*, 2004. 82(1): p. 180-5.
72. Hendriks, D.J., et al., The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*, 2006. 86(4): p. 807-18.
73. Hazout, A., et al., Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*, 2004. 82(5): p. 1323-9.
74. Eldar-Geva, T., et al., Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*, 2005. 20(11): p. 3178-83.
75. McIlveen, M., J.D. Skull, and W.L. Ledger, Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the

- prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*, 2007. 22(3): p. 778-85.
76. Smotrich, D.B., et al., Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1995. 64(6): p. 1136-40.
 77. Scheffer, G.J., et al., Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*, 1999. 72(5): p. 845-51.
 78. Bancsi, L.F., et al., Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2004. 81(1): p. 35-41.
 79. Hansen, K.R., et al., Reproductive aging and variability in the ovarian antral follicle count: application in the clinical setting. *Fertil Steril*, 2003. 80(3): p. 577-83.
 80. Frattarelli, J.L., et al., A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 2003. 80(2): p. 350-5.
 81. Broekmans, F.J., et al., The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*, 2010. 94(3): p. 1044-51.
 82. Hsu, A., et al., Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril*, 2011. 95(2): p. 474-9.
 83. Vigier, B., et al., Origin of anti-Mullerian hormone in bovine freemartin fetuses. *J Reprod Fertil*, 1984. 70(2): p. 473-9.
 84. Fanchin, R., et al., Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*, 2003. 18(2): p. 328-32.
 85. Sowers, M.R., et al., Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(9): p. 3478-83.

86. van Rooij, I.A., et al., Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*, 2004. 11(6 Pt 1): p. 601-6.
87. van Rooij, I.A., et al., Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril*, 2005. 83(4): p. 979-87.
88. Seifer, D.B., V.L. Baker, and B. Leader, Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*, 2011. 95(2): p. 747-50.
89. Fanchin, R., et al., High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*, 2005. 20(4): p. 923-7.
90. Tsepelidis, S., et al., Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*, 2007. 22(7): p. 1837-40.
91. Hehenkamp, W.J., et al., Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(10): p. 4057-63.
92. Dorgan, J.F., et al., Assay reproducibility and within-person variation of Mullerian inhibiting substance. *Fertil Steril*, 2010. 94(1): p. 301-4.
93. Seifer, D.B., et al., Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*, 2002. 77(3): p. 468-71.
94. Almog, B., et al., Age-related normograms of serum antimullerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril*, 2011. 95(7): p. 2359-63, 2363 e1.
95. Luttjeboer, F., et al., Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): p. CD003718.

96. Lim, C.P., et al., Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum Reprod*, 2011. 26(5): p. 967-71.
97. Papaioannou, S., et al., Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*, 2004. 111(12): p. 1313-21.
98. Swart, P., et al., The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1995. 64(3): p. 486-91.
99. Evers, J.L., J.A. Land, and B.W. Mol, Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med*, 2003. 21(1): p. 9-15.
100. Smith, S., S.M. Pfeifer, and J.A. Collins, Diagnosis and management of female infertility. *JAMA*, 2003. 290(13): p. 1767-70.
101. Perquin, D.A., et al., Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2006. 21(5): p. 1227-31.
102. Soares, S.R., M.M. Barbosa dos Reis, and A.F. Camargos, Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*, 2000. 73(2): p. 406-11.
103. Peters, H., A.G. Byskov, and J. Grinsted, Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates. *Clin Endocrinol Metab*, 1978. 7(3): p. 469-85.
104. Oktem, O. and K. Oktay, The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. 1127: p. 1-9.
105. Baltus, A.E., et al., In germ cells of mouse embryonic ovaries, the decision to enter meiosis precedes premeiotic DNA replication. *Nat Genet*, 2006. 38(12): p. 1430-4.
106. Tsafiriri, A., N. Dekel, and S. Bar-Ami, The role of oocyte maturation inhibitor in follicular regulation of oocyte maturation. *J Reprod Fertil*, 1982. 64(2): p. 541-51.

107. Visser, J.A. and A.P. Themmen, Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2005. 234(1-2): p. 81-6.
108. Durlinger, A.L., et al., Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*, 2002. 143(3): p. 1076-84.
109. Lee, W.S., et al., Effect of bone morphogenetic protein-7 on folliculogenesis and ovulation in the rat. *Biol Reprod*, 2001. 65(4): p. 994-9.
110. Nilsson, E.E. and M.K. Skinner, Bone morphogenetic protein-4 acts as an ovarian follicle survival factor and promotes primordial follicle development. *Biol Reprod*, 2003. 69(4): p. 1265-72.
111. Dong, J., et al., Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature*, 1996. 383(6600): p. 531-5.
112. Nilsson, E.E. and M.K. Skinner, Kit ligand and basic fibroblast growth factor interactions in the induction of ovarian primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol*, 2004. 214(1-2): p. 19-25.
113. Nilsson, E.E., P. Kezele, and M.K. Skinner, Leukemia inhibitory factor (LIF) promotes the primordial to primary follicle transition in rat ovaries. *Mol Cell Endocrinol*, 2002. 188(1-2): p. 65-73.
114. Halpin, D.M., et al., Postnatal ovarian follicle development in hypogonadal (hpg) and normal mice and associated changes in the hypothalamic-pituitary ovarian axis. *J Reprod Fertil*, 1986. 77(1): p. 287-96.
115. Oktay, K., D. Briggs, and R.G. Gosden, Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(11): p. 3748-51.
116. Juneja, S.C., et al., Defects in the germ line and gonads of mice lacking connexin43. *Biol Reprod*, 1999. 60(5): p. 1263-70.
117. Simon, A.M., et al., Female infertility in mice lacking connexin 37. *Nature*, 1997. 385(6616): p. 525-9.
118. Baird, D.T., Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human. *J Reprod Fertil*, 1983. 69(1): p. 343-52.

119. Brown, J.B., et al., Factors involved in the induction of fertile ovulation with human gonadotrophins. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1969. 76(4): p. 289-307.
120. Hillier, S.G., P.F. Whitelaw, and C.D. Smyth, Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol*, 1994. 100(1-2): p. 51-4.
121. Miro, F. and S.G. Hillier, Modulation of granulosa cell deoxyribonucleic acid synthesis and differentiation by activin. *Endocrinology*, 1996. 137(2): p. 464-8.
122. Groome, N.P., et al., Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(4): p. 1401-5.
123. McLachlan, R.I., et al., Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 65(5): p. 954-61.
124. van Santbrink, E.J., et al., Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*, 1995. 64(1): p. 37-43.
125. Salha, O. and A.H. Balen, New concepts in superovulation strategies for assisted conception treatments. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2000. 12(3): p. 201-6.
126. Young, J.R. and R.B. Jaffe, Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976. 42(3): p. 432-42.
127. Yoshimura, Y., et al., The effects of proteolytic enzymes on in vitro ovulation in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. 157(2): p. 468-75.
128. Ferenczy, A., G. Bertrand, and M.M. Gelfand, Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*, 1979. 133(8): p. 859-67.

129. Bergeron, C., A. Ferenczy, and G. Shyamala, Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest*, 1988. 58(3): p. 338-45.
130. Ludwig, H. and U.M. Spornitz, Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 1991. 622: p. 28-46.
131. Fata, J.E., et al., Cellular turnover and extracellular matrix remodeling in female reproductive tissues: functions of metalloproteinases and their inhibitors. *Cell Mol Life Sci*, 2000. 57(1): p. 77-95.
132. Society for Assisted Reproductive, T. and M. American Society for Reproductive, Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril*, 2004. 81(5): p. 1207-20.
133. Berek, J.S. and E. Novak, *Berek & Novak's gynecology*. 14th ed. 2007, Philadelphia, Penn.: Lippincott Williams & Wilkins. xxii, 1671 p.
134. Van Voorhis, B.J., Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(1): p. 183-200.
135. van de Weijer, B.H., et al., Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online*, 2003. 7(5): p. 547-57.
136. Filicori, M., et al., Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*, 2003. 80(2): p. 390-7.
137. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. Recombinant Human FSH Product Development Group. *Hum Reprod Update*, 1998. 4(6): p. 862-81.
138. Stouffer, R.L. and M.B. Zelinski-Wooten, Overriding follicle selection in controlled ovarian stimulation protocols: quality vs quantity. *Reprod Biol Endocrinol*, 2004. 2: p. 32.

139. Huirne, J.A., et al., Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*, 2004. 64(3): p. 297-322.
140. Chang, P., et al., Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 2001. 76(1): p. 67-74.
141. Glasier, A.F., et al., A comparison of the effects on follicular development between clomiphene citrate, its two separate isomers and spontaneous cycles. *Hum Reprod*, 1989. 4(3): p. 252-6.
142. Young, R.L., et al., A short-term comparison of the effects of clomiphene citrate and conjugated equine estrogen in menopausal/castrate women. *Int J Fertil*, 1991. 36(3): p. 167-71.
143. Clark, J.H. and B.M. Markaverich, The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther*, 1981. 15(3): p. 467-519.
144. Requena, A., et al., Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2008. 14(6): p. 571-82.
145. Healey, S., et al., Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 2003. 80(6): p. 1325-9.
146. Brown, J.B., Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1978. 18(1): p. 46-54.
147. van Weissenbruch, M.M., et al., Pharmaco-dynamics of human menopausal gonadotrophin (HMG) and follicle-stimulating hormone (FSH). The importance of the FSH concentration in initiating follicular growth in polycystic ovary-like disease. *Hum Reprod*, 1993. 8(6): p. 813-21.
148. Homburg, R., T. Levy, and Z. Ben-Rafael, A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1995. 63(4): p. 729-33.

149. Huirne, J.A., R. Homburg, and C.B. Lambalk, Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod*, 2007. 22(11): p. 2805-13.
150. Kadoch, I.J., et al., Spontaneous ovulation rate before oocyte retrieval in modified natural cycle IVF with and without indomethacin. *Reprod Biomed Online*, 2008. 16(2): p. 245-9.
151. Elnashar, A.M., Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinization) in IVF: an overdue update. *J Assist Reprod Genet*, 2010. 27(4): p. 149-55.
152. Bosch, E., et al., Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod*, 2010. 25(8): p. 2092-100.
153. Maheshwari, A., et al., Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(8): p. CD006919.
154. Janssens, R.M., et al., Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod*, 2000. 15(11): p. 2333-40.
155. Daya, S., Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001299.
156. Kahraman, S., Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon, in *Ovulasyon İndüksiyonu*, G.K. Semra Kahraman, Editor. 2009, Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi.
157. Meldrum, D.R., et al., Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril*, 1988. 50(3): p. 400-2.
158. Meldrum, D., GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv*, 1989. 44(5): p. 314-6.

159. Qublan, H.S., et al., Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. *Hum Reprod*, 2006. 21(3): p. 640-4.
160. Segal, S., et al., Effect of a baseline ovarian cyst on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*, 1999. 71(2): p. 274-7.
161. Jenkins, J.M., et al., The development of functional ovarian cysts during pituitary down-regulation. *Hum Reprod*, 1993. 8(10): p. 1623-7.
162. Fiszbajn, G.E., et al., Conservative management versus aspiration of functional ovarian cysts before ovarian stimulation for assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*, 2000. 17(5): p. 260-3.
163. Silverberg, K.M., D.L. Olive, and R.S. Schenken, Ovarian cyst aspiration prior to initiating ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1990. 7(3): p. 153-6.
164. Rizk, B., et al., Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990. 54(4): p. 661-4.
165. Al-Inany, H.G., et al., Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD003719.
166. Dickey, R.P., et al., Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*, 1992. 7(3): p. 418-21.
167. Shulman, A., et al., The significance of an early (premature) rise of plasma progesterone in in vitro fertilization cycles induced by a "long protocol" of gonadotropin releasing hormone analogue and human menopausal gonadotropins. *J Assist Reprod Genet*, 1996. 13(3): p. 207-11.
168. Rizk, B. and J. Smitz, Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod*, 1992. 7(3): p. 320-7.

169. Daya, S., Methodologic pitfalls in assessing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in assisted reproduction. *Fertil Steril*, 2003. 80(5): p. 1100-4.
170. van Wely, M., et al., Human menopausal gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Fertil Steril*, 2003. 80(5): p. 1121-2.
171. Filicori, M., et al., Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril*, 2003. 80(5): p. 1114-6.
172. Coomarasamy, A., et al., Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2008. 23(2): p. 310-5.
173. Balasch, J., et al., Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod*, 2001. 16(8): p. 1636-43.
174. Mochtar, M.H., et al., Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2): p. CD005070.
175. Olivennes, F., et al., The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*, 2002. 8(3): p. 279-90.
176. Ludwig, M., A. Katalinic, and K. Diedrich, Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2001. 265(4): p. 175-82.
177. Fluker, M., et al., Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 2001. 75(1): p. 38-45.
178. Franco, J.G., Jr., et al., GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2006. 13(5): p. 618-27.

179. Arslan, M., et al., Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril*, 2005. 84(3): p. 555-69.
180. Hofmann, G.E., et al., High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 1989. 6(5): p. 285-9.
181. Pandian, Z., et al., Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD004379.
182. Sunkara, S.K., et al., Pituitary suppression regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2007. 15(5): p. 539-46.
183. Hughes, E.G., et al., The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*, 1992. 58(5): p. 888-96.
184. Karande, V., et al., Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1997. 67(5): p. 900-3.
185. Karacan, M., et al., 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(5): p. 485-9.
186. Loumaye, E., et al., Hormonal changes induced by short-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril*, 1989. 51(1): p. 105-11.
187. Surrey, E.S., et al., Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1998. 69(3): p. 419-24.

188. Gonen, Y., W. Jacobson, and R.F. Casper, Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1990. 53(2): p. 282-7.
189. Jones, G.S., Luteal phase defect: a review of pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1991. 3(5): p. 641-8.
190. Bukulmez, O. and A. Arici, Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2004. 31(4): p. 727-44, ix.
191. Friedler, S., et al., Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. *Reprod Biomed Online*, 2006. 12(1): p. 27-32.
192. Glujovsky, D., et al., Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD006359.
193. Aboulghar, M.A., et al., Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod*, 2008. 23(4): p. 857-62.
194. Zarutskie, P.W. and J.A. Phillips, A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*, 2009. 92(1): p. 163-9.
195. Daya, S. and J. Gunby, Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): p. CD004830.
196. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive, E. and Infertility, Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 2008. 90(5 Suppl): p. S150-3.
197. van der Linden, M., et al., Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): p. CD009154.

198. Jee, B.C., et al., Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 2010. 93(2): p. 428-36.
199. Ng, E.H., O.S. Tang, and P.C. Ho, The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Hum Reprod*, 2000. 15(9): p. 1937-42.
200. JN, H., Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies, in *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a meeting on "Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction"*, P.R. E Vayena, PD Griffin, Editor. 2002. p. 102-125.
201. Mansour, R.T., M.A. Aboulghar, and G.I. Serour, Study of the optimum time for human chorionic gonadotropin-ovum pickup interval in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*, 1994. 11(9): p. 478-81.
202. Tan, S.L., et al., A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotropin administration after pituitary desensitization in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1992. 57(6): p. 1259-64.
203. Kroon, B., et al., Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 3: p. CD008995.
204. Nagy, Z., et al., Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 1995. 63(4): p. 808-15.
205. Palermo, G., et al., Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 1992. 340(8810): p. 17-8.
206. Gardner, D.K., et al., Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril*, 1996. 65(2): p. 349-53.
207. Lane, M. and D.K. Gardner, Embryo culture medium: which is the best? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007. 21(1): p. 83-100.

208. Blake, D.A., et al., Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD002118.
209. Papanikolaou, E.G., et al., Live birth rates after transfer of equal number of blastocysts or cleavage-stage embryos in IVF. A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2008. 23(1): p. 91-9.
210. Binder, H., et al., Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1-- Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med*, 2007. 52(1): p. 11-26.
211. (ESHRE), E.S.o.H.R., Special Interest Group (SIG) guidelines on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). 2005.
212. Whelan, J.G., 3rd and N.F. Vlahos, The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 2000. 73(5): p. 883-96.
213. Flegal, K.M., et al., Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 2010. 303(3): p. 235-41.
214. Adams, K.F., et al., Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*, 2006. 355(8): p. 763-78.
215. Must, A., et al., Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*, 1992. 327(19): p. 1350-5.
216. Gold, R.M., Hypothalamic obesity: the myth of the ventromedial nucleus. *Science*, 1973. 182(4111): p. 488-90.
217. Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
218. Considine, R.V., et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): p. 292-5.
219. Schwartz, M.W., et al., Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*, 1996. 2(5): p. 589-93.
220. Klok, M.D., S. Jakobsdottir, and M.L. Drent, The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*, 2007. 8(1): p. 21-34.

221. Farooqi, I.S., et al., Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*, 2001. 414(6859): p. 34-5.
222. Licinio, J., et al., Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(13): p. 4531-6.
223. Enriori, P.J., et al., Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14 Suppl 5: p. 254S-258S.
224. Zhang, Y. and P.J. Scarpance, The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*, 2006. 88(3): p. 249-56.
225. Hedley, A.A., et al., Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*, 2004. 291(23): p. 2847-50.
226. Castillo-Martinez, L., et al., Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition*, 2003. 19(4): p. 317-20.
227. Crosignani, P.G., et al., Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*, 2003. 18(9): p. 1928-32.
228. Huber-Buchholz, M.M., D.G. Carey, and R.J. Norman, Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(4): p. 1470-4.
229. van der Steeg, J.W., et al., Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*, 2008. 23(2): p. 324-8.
230. Gesink Law, D.C., R.F. Macle hose, and M.P. Longnecker, Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*, 2007. 22(2): p. 414-20.
231. Wang, J.X., M. Davies, and R.J. Norman, Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ*, 2000. 321(7272): p. 1320-1.

232. Crosignani, P.G., et al., Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Hum Reprod*, 1994. 9(3): p. 420-3.
233. Balen, A.H., et al., The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG*, 2006. 113(10): p. 1195-202.
234. Al-Azemi, M., F.E. Omu, and A.E. Omu, The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2004. 270(4): p. 205-10.
235. Maheshwari, A., L. Stofberg, and S. Bhattacharya, Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2007. 13(5): p. 433-44.
236. Wang, J.X., M.J. Davies, and R.J. Norman, Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*, 2002. 10(6): p. 551-4.
237. Fedorcsak, P., et al., Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*, 2004. 19(11): p. 2523-8.
238. Rittenberg, V., et al., Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2011. 23(4): p. 421-39.
239. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 2008. 90(5 Suppl): p. S21-9.
240. Dunaif, A., et al., Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1989. 38(9): p. 1165-74.
241. Pasquali, R., et al., Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res*, 1993. 39(5-6): p. 179-87.
242. Hollmann, M., B. Runnebaum, and I. Gerhard, Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod*, 1996. 11(9): p. 1884-91.

243. Clark, A.M., et al., Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*, 1995. 10(10): p. 2705-12.
244. Thessaloniki, E.A.-S.P.C.W.G., Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2008. 89(3): p. 505-22.
245. Thessaloniki, E.A.-S.P.C.W.G., Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2008. 23(3): p. 462-77.
246. Pierce, J.G. and T.F. Parsons, Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem*, 1981. 50: p. 465-95.
247. Gemzell, C., Induction of Ovulation with Human Gonadotropins. *Recent Prog Horm Res*, 1965. 21: p. 179-204.
248. Bruno Lunenfeld, V.I., *From Animal Gonadotrophins to Recombinant FSH*. 1999: Ladybrook Publ.
249. International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study, G., Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril*, 2001. 75(6): p. 1111-8.
250. Whitman-Elia, G.F., K. Banks, and L.S. O'Dea, Recombinant follicle-stimulating hormone in a patient hypersensitive to urinary-derived gonadotropins. *Gynecol Endocrinol*, 1998. 12(3): p. 209-12.
251. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment--recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. *Hum Reprod*, 2000. 15(7): p. 1446-51.
252. Out, H.J., et al., Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update*, 1996. 2(2): p. 162-71.

253. Daya, S. and J. Gunby, Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. CD002810.
254. Al-Inany, H., et al., Recombinant versus urinary gonadotrophins for triggering ovulation in assisted conception. *Hum Reprod*, 2005. 20(8): p. 2061-73.
255. Kovacs, P., et al., Comparison of serum and follicular fluid hormone levels with recombinant and urinary human chorionic gonadotropin during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2008. 90(6): p. 2133-7.
256. Driscoll, G.L., et al., A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Hum Reprod*, 2000. 15(6): p. 1305-10.
257. Ludwig, M., K.J. Doody, and K.M. Doody, Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril*, 2003. 79(5): p. 1051-9.
258. Kopelman, P.G., et al., Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1980. 12(4): p. 363-9.
259. Hershcopf, R.J. and H.L. Bradlow, Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer. *Am J Clin Nutr*, 1987. 45(1 Suppl): p. 283-9.
260. Rich-Edwards, J.W., et al., Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology*, 2002. 13(2): p. 184-90.
261. Poretsky, L., et al., The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*, 1999. 20(4): p. 535-82.
262. Nicoletti, I., et al., Impact of body mass index on short-term outcome after acute myocardial infarction: does excess body weight have a paradoxical protective role? *Int J Cardiol*, 2006. 107(3): p. 395-9.
263. Pasquali, R., et al., Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*, 2003. 9(4): p. 359-72.

264. Carrell, D.T., et al., Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online*, 2001. 3(2): p. 109-111.
265. Loveland, J.B., et al., Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet*, 2001. 18(7): p. 382-6.
266. Wittemer, C., et al., Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet*, 2000. 17(10): p. 547-52.
267. Wass, P., et al., An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod*, 1997. 12(9): p. 2057-60.
268. Esinler, I., G. Bozdog, and H. Yarali, Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reprod Biomed Online*, 2008. 17(4): p. 583-7.
269. Aboulghar, M.A., et al., Intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization for sibling oocytes in cases of unexplained infertility and borderline semen. *J Assist Reprod Genet*, 1996. 13(1): p. 38-42.
270. Aboulghar, M.A., et al., The role of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in the treatment of patients with borderline semen. *Hum Reprod*, 1995. 10(11): p. 2829-30.
271. Nagy, Z.P., et al., Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod*, 1995. 10(7): p. 1775-80.
272. Bukulmez, O., et al., Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*, 2000. 73(1): p. 38-42.
273. Chan, C.C., et al., A prospective, randomized, double-blind study to compare two doses of recombinant human chorionic gonadotropin in inducing final oocyte maturity and the hormonal profile during the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(7): p. 3933-8.

274. Nagata, Y., et al., Pharmacokinetics of exogenous gonadotropin and ovarian response in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1999. 72(2): p. 235-9.
275. Stelling, J.R., et al., Subcutaneous versus intramuscular administration of human chorionic gonadotropin during an in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril*, 2003. 79(4): p. 881-5.
276. Salha, O., T. Dada, and V. Sharma, Influence of body mass index and self-administration of hCG on the outcome of IVF cycles: a prospective cohort study. *Hum Fertil (Camb)*, 2001. 4(1): p. 37-42.
277. Kahraman, S., et al., A prospective, randomized, controlled study to compare two doses of recombinant human chorionic gonadotropin in serum and follicular fluid in woman with high body mass index. *Fertil Steril*, 2010. 93(6): p. 2084-7.