

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

IVF TEDAVİSİNE ALINAN VE GNRH ANALOĞU İLE LONG PROTOKOL
UYGULANAN KONTROLLU OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON
SİKLUSLARINDA REKOMBİNANT FSH'A SUBOPTİMAL CEVAP VERİP,
REKOMBİNANT LH EKLENEN HASTALARIN IVF SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma YAZICI YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler	1
Kısaltmalar	2
Tablolar-Şekiller-Grafikler	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. İnfertilite	7
2.1.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	8
2.1.2. İnfertilite Nedenleri	17
2.1.3. Yardımcı Üreme Teknikleri	27
2.1.3.1. İntrauterin İnseminasyon	27
2.1.3.2. İn Vitro Fertilizasyon	28
2.1.3.3. Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu	38
2.2. Menstrüel Siklus	38
2.3. Menstrüel Sikluta FSH ve LH' ın Etkileri	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	60
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	62
9. KAYNAKLAR	63
10. TEŞEKKÜR	78

KISALTMALAR

AMH:	Antimüllerian Hormon
DHEAS-S:	Dihidroepiandrostenedion Sülfat
E2:	Estradiol
ET:	Embriyo Transferi
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GIFT:	Gamet intrafallopian transferi
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a:	Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
hCG:	Human Koryonik Gonadotropin
HMG:	Human Menopozal Gonadotropin
HSG:	Histerosalpingografi
ICSI:	İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İM:	İntramuskuler
IUI:	İntrauterin İnseminasyon
IVF:	İn Vitro Fertilizasyon
KOH:	Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon
LH:	Luteinizan Hormon
MAR:	Mixed antiglobulin reaction
MII Oosit:	Metafaz 2 oosit
MESA:	Mikroepididimal sperm aspirasyonu
MPA:	Medroksi Progesteron Asetat
OHSS:	Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
OPU:	Oosit Pick Up
PKO:	Polikistik Over
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
PGT:	Preimplantasyon Genetik Tanı
r-FSH:	Rekombinant Follikül Stimulan Hormon
r-LH:	Rekombinant Luteinizan Hormon
TESA:	Testiküler sperm aspirasyon
TPMS:	Total Progresif Motil Sperm
TSH:	Troid Stimulan Hormon
uFSH:	Üriner folliküler stimulan hormon
USG:	Ultrasonografi
UP:	Üriner proteinler
VKİ:	Vücut kitle indeksi
YÜT:	Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLolar-ŞEKİLLER-GRAFİKLER

	Sayfa
Tablo 1: Semen Analizi Referans Değerleri (WHO)	15
Tablo 2: Sperm Terminolojisi	16
Tablo 3: Spermilerin Motilitesi	16
Tablo 4: Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırılması (WHO Sınıflaması)	21
Tablo 5: İnfertil Çiftlerin Ortalama Siklus Başına Gebelik Oranları	27
Tablo 6: GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar	30
Tablo 7: Oosit Maturasyonunun Değerlendirmesi	34
Tablo 8: Genel Embriyo Değerlendirmesi	35
Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve IVF endikasyonları	47
Tablo 10: Hastaların siklus sonuçları	51
Tablo 11: Hastaların transfer edilen embriyo sayıları ve oranları, transfer gününe göre dağılımları	52
Şekil 1: Menstrüel siklus şematik gösterimi	39
Grafik 1: Grafik 1: Gruplar arası implantasyon, gebelik (hCG pozitifliği), klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle hiçbir kontrasepsiyon (korunma) yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamaması durumudur. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85- 90' nında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir. Üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'i infertildir. Primer infertilite daha önce hiç gebelik oluşmamasını tanımlarken, sekonder infertilite daha önce gebelik oluşması ancak korunmasız ilişkiye rağmen yeni bir gebeliğin olmaması durumudur. Otuzlu yaşların sonundaki kadınlarda infertilite görülme oranı % 25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı olur (1). İnfertilite tedavisindeki bilimsel ve teknolojik gelişmeler başarı oranlarının giderek artmasını sağlamıştır.

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT= Assisted Reproductive Technology, ART) insan üreme hücrelerinin (oosit ve sperm) vücut dışında fertilizasyonu ile embriyo elde edilmesini sağlayan yöntemlerin tümünü kapsar. Çiftlerin çocuk sahibi olabilme rüyalarını gerçekleştirmede gelişen bu teknolojiler önemli rol oynamaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri; IUI (İntrauterin İnsemination), IVF (İn Vitro Fertilization), GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI (Subzonal İnsemination), TET (Tubal Embriyo Transfer) ve POST (Peritoneal Oocyte and Sperm Transfer) gibi geliştirilmiş değişik yöntemleri içerir. İlk ve hala en sık kullanılan yöntem, IVF (In Vitro Fertilization) dir. Diğer yöntemler daha invaziv olup artık günümüzde kullanım alanları azalmaktadır. Ek olarak spermin elde edilme tekniği ve sperm enjeksiyonu şimdi YÜT'nin bir başka komponentidir. Tek spermin oosit stoplazması içine enjeksiyonu, ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection); testislerden sperm aspirasyonu, TESA; testislerden sperm ekstraksiyonu, TESE; mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu, MESA; yardımcı embriyo tutunma tekniği (assisted hatching) ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) geliştirilen diğer teknolojilerdir. IVF, eksojen gonadotropinler kullanılarak yapılan kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile başlar. Sonrasında gelişen folliküller transvajinal ultrasonografi eşliğinde toplanır. Folliküllerden elde edilen oositler laboratuvar ortamında eşten alınan uygun spermler ile fertilize edilir. İşlem sonucunda elde edilen embriyolar transservikal yoldan anne adayının uterusuna transfer edilir. Bugün itibariyle tüm dünyada yaklaşık 3 milyon çocuk yardımcı üreme teknikleri kullanılarak dünyaya gelmiştir (2).

Yardımcı üreme tekniklerinin tarihsel gelişimini inceleyecek olursak; ilk embriyo transferi çalışmaları 1890'larda yapılan tavşan deneyleriyle başlamıştır. 1949'dan itibaren

çiftlik hayvanlarında embriyo transferi çalışmaları yapılmış, hayvanların genetik potansiyellerinin arttırılması düşünülmüştür. Bugün, bu amaçla in vitro fertilizasyon dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Spermin, fertilizasyon yeteneği için önce dişi genital organlarında kapasitasyon safhasını geçirmesi gerektiği anlaşıldıktan sonra tavşanlarda ilk in vitro fertilizasyon yapılmıştır. 1969'un sonlarında Dr. Edwards ve arkadaşları, insan oositleriyle ilk başarılı in vitro fertilizasyonu gerçekleştirdiklerini açıklamışlardır. İlk IVF gebeliği 1976 yılında fizyolog Dr. Edwards ve jinekolog Dr. Steptoe tarafından gerçekleştirilen gebeliktir. Ancak oluşan gebeliğin ektopik gebelik olması talihsizliktir. Nihayet yaklaşık 21 yıl önce, Cambridge'de 1978 yılında yine Dr. Edwards ve Dr. Steptoe tarafından in vitro fertilizasyon yöntemiyle intrauterin bir gebelik sağlanmış, Louise Brown adında sağlıklı bir bebek dünyaya gelmiştir. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, uygun hastalarda kullanıma girmiştir. 1983'de Dr. Trounson ve arkadaşları tarafından ilk kez donör oosit ve dondurulmuş embriyo kullanımıyla gebelik ve sonucunda doğum elde edilmiş, 1984'de ilk GIFT bebeği (Asch ve ark.) ve 1986'da (Devroey ve ark.) ilk ZIFT bebeği dünyaya gelmiştir.

Prof.Dr. Erol TAVMERGEN ve ark. Ege Üniveristesi'nde 1988 yılında Türkiye'nin ilk tüp bebek merkezini açmaları ve çalışmalarının 18 Nisan 1989 tarihinde aynı merkezde Türkiye'nin ilk tüp bebeğinin dünyaya gelmesini sağlaması ile ülkemizde bu teknoloji hızla ilerlemiştir. Tek hücreden organizmaya giden yolda karşımıza pek çok engel çıkmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar, yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulan gebeliklerin ve canlı doğumların oranlarını yükseltmeye yöneliktir. Tüm basamaklarda tekniğe uygun işlem yapılmasına rağmen gebelik elde edilemeyen ve nedeni açıklanamayan vakalar vardır. Ancak gelişen teknoloji bize az da olsa bazı şansların kapısını açmıştır. Yapılan her yeni çalışma hala karanlık birçok yüzü bulunan infertilite sistemini anlamamız için bizlere ışık tutmaktadır. Tüm çalışmalar bilinmeyi ortaya çıkarmaya ve açıklamaya yöneliktir. Bu alandaki her yeni çalışma implantasyon ve gebelik oranlarını arttırmayı amaçlar.

Gonadotropinlerin kullanıma girdiğinden bu yana geçen 4 dekatta ovulasyon indüksiyonu alanında çok hızlı gelişmeler olmuştur. İlaç araştırmalarındaki buluşlar, yeni protokoller ve daha iyi izlem teknikleri, daha etkin ve başarılı infertilite yaklaşımları ile sonuçlanmıştır. İleri reproduktif teknikler şuan infertil çiftlerin problemleri için sunabileceğimiz çözümleri büyük oranda artırmıştır. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan farklı preparatların, yardımcı üreme tekniklerinin başarısını ne yönde etkilediği konusunda hala çok fazla tartışma vardır. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan farklı farmakolojik

ajanların üstün olduğu noktaları belirlemek tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından önemlidir.

Biz bu çalışmamızda, İn-vitro fertilizasyon tedavisine alınan ve GnRH analogu ile long protokol uygulanan KOH sikluslarında rFSH'a suboptimal cevap veren hastalarda, rLH eklenen hastaların IVF sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

Popülasyon demografisindeki değişiklikler biyolojik olarak daha az aktif olan ve yaşı ilerlemiş kadınların da gebe kalmaya çalışmasına yol açmaktadır. Fertilitenin yaşla beraber azaldığı gerçeğinin artık çok iyi bilinmesi nedeniyle infertil çiftler tüm tedavi seçeneklerini denemektedirler.

- Kadınlarda eğitim ve kariyere yönelik çalışma isteğinin artması
- Bununla ilişkili olarak çocuk doğurma yaşının ilerlemesi
- Geç yapılan evlilikler ve boşanma sıklığının artması
- Kontrasepsiyon teknikleri ve aile planlaması hizmetlerinin gelişmesi
- İnfertiliteye neden olabilen cinsel yolla bulaşan hastalıkların artışı
- Üreme fonksiyonlarında bozukluğa ve anormal ovulasyona neden olan obezitenin yaygınlaşması fertilitenin popülasyonlar genelinde azalmasına yol açmıştır.

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılmış çalışmalar yaş artışı ile fertilitenin azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır (3). Normal bir çiftin ovulatuar siklusta gebe kalma şansı % 30 'dur.

- 3 ayda bu oran % 57,
- 6 ayda % 72,
- 1 yılda % 85,
- 2 yılda % 93 ' e çıkmaktadır (4).

Gözlemsel çalışmalardan ve kontrasepsiyon kullanmayan doğal popülasyonlardan elde edilen verilere göre;

- 20-24 yaşlarında fertilitenin en yüksek seviyesinde
- 25-29 yaş arası % 4-8 oranında fertilitede azalma başlar
- 30-34 yaş arası % 15-19 oranında
- 35-39 yaş arası % 26-46 oranında
- 40 yaş sonrası % 95 oranında doğurganlık kapasitesi azalmaktadır (3, 4).

Son 20 yılda infertilite tanısında ve tedavisinde pek çok yenilik olmuştur. IVF (InVitro Fertilizasyon) ve diğer asiste reproduktif teknolojilerin (yardımcı üreme teknikleri) ortaya çıkışı ve uygulamaya konması tıp dünyasında yeni bir çağ olarak nitelendirilmiştir. Çeşitli iletişim organları sayesinde bu yeni tedaviler çare arayan infertil çiftlere duyurulmuştur. Yardımcı üreme teknikleri başlangıçta ağır tubal faktörü olan hastalara uygulansa da günümüzde her türlü fertilitenin problemlerinde kullanılmaktadır.

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

- % 15-20 ovulasyon bozuklukları
- % 30-40 tubal problemler
- %45- 50 erkek faktörü
- % 10 açıklanamayan infertilite

Sadece kadın faktörü incelendiğinde, % 40 ovulatuvar disfonksiyon, % 40 tubal ve pelvik patolojiler, % 15 nedeni açıklanamayan infertilite tanıları fertilitate problemleridir (5, 6).

2.1.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Anamnez

Yaşın kadında ilerlemesiyle over rezervi ve antral folikül sayısında azalma oluşur, overin gonadotropinlere verdiği kötü cevap nedeniyle tedavi başarısı olumsuz etkilenir. YÜT ile elde edilen başarı oranları yaş arttıkça azalmaktadır. Yaşlı kadınlarda genç yaştakilere göre elde edilen oosit ve gelişen embriyo sayısı az, implantasyon şansı düşüktür (6, 7). Taze embriyo ve oositlerin kullanıldığı YÜT sikluslarında gebelik ve canlı doğum oranları 32 yaşından önce çok az değişiklik göstermekle birlikte bu yaştan sonra düzenli olarak azalır. Embriyo transferi başına canlı doğum oranları;

- 35 yaş altında % 41,1
- 35-37 yaşlarında % 35,1
- 38-40 yaşlarında % 25,4
- 41-42 yaşlarında % 14,5 olarak bildirilmiştir (7, 8).

Bu nedenle hastanın yaşı bilinmeli ve gebelik beklentisinin yaşa bağlı olasılığı düşünülmelidir. Yaşlanmanın uterus üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yaşla birlikte benign uterus patolojilerinde (leiomyom, endometrial polipler, adenomyozis) artışı olmakla birlikte kadınlarda fertilitateye olumsuz etkisini gösteren çok az kanıt vardır (9, 10, 11, 12).

İnfertilitenin süresi uzadıkça çiftin organik veya fonksiyonel problemleri olduğu düşünülerek değerlendirilir. Açıklanamayan infertilite gruplarında sıklıkla uzun infertilite zamanı vardır. Daha önce elde edilmiş bir gebelik varlığı kadında ve erkekte bu dönem içinde anatomik ve hormonal sistemin yeterliliğini gösteren bir bulgudur.

Menstruasyonun düzenli olması ovulasyonun normal olduğuna işaret eder. Düzensiz veya seyrek menstrasyon dönemleri ovulatuvar bozukluk olarak değerlendirilir. Menstruasyon esnasında dismenore varlığı, disparoni, fokal hassasiyet ve kul-de-sac nodularitesi peritoneal patolojileri, endometriozisi düşündürür.

Geçirilmiş operasyon ve/veya pelvik inflamatuvar hastalık hikayesi, pelvik enfeksiyon, septik abortus, rüptüre apandisit, geçirilmiş ektopik gebelik, abdominal myomektomi veya adneksiyal cerrahi öyküsü tubal veya peritoneal patolojilerin olabileceğini düşündürür.

Ovulatuvar problemlere yol açabilecek tiroid hastalıkları, galaktore, hirsutismus, diabet gibi sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Daha önce gebelik oluşup oluşmadığı değerlendirilir. Sekonder infertilite de tedavi daha kolay ve prognoz daha iyidir. Daha önceki infertilite tedavileri, uygulanan ilaçlar, over yanıtı, uygulanan tedaviler ve sonuçları değerlendirilir. Sigara ve alkol kullanımı üreme organ fizyolojisini olumsuz etkilemektedir. Bunların sorgulanması ovulatuvar problemlere yaklaşım açısından önemlidir. Kadının partnerinin sigara içiciliği de fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir (13).

Genel Fizik Muayene

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

Jinekolojik Muayene

Jinekolojik muayenede saptanacak organik veya anatomik bozukluklar infertilitenin açıklanmasında rol oynayabilir. Rutin jinekolojik muayeneye ek olarak servikal os'dan uterin kaviteye geçiş, internal os'dan fundusa kadar olan mesafenin belirlenmesi uterus hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Vajinal enfeksiyon varlığı ve servikal erezyonlar jinekolojik muayene esnasında değerlendirilir. Pap smear testi ile serviks premalign lezyonları açısından araştırılmalıdır. Hastanın infertilite tedavisi planlanırken tespit edilen vajinal enfeksiyonları tedavi edilmelidir. Klamidyal enfeksiyonların yardımcı üreme tekniklerinde başarı şansını düşürdüğü ve erken gebelik kaybı riskini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (14, 15).

Ultrasonografi

İnfertilite değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi uterus ve overlerin en yakın mesafeden görüntülenmesi için kullanılır. Uterus boyutları, pozisyonu, kontur düzeni ve myometriumun homojenitesi, eğer varsa myomatöz yapıların endometrium kavitesi ile ilişkisi incelenir. Endometrium kalınlığı, yapısı, siklusun fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji (endometrial polip, submuköz myom) varlığı değerlendirilir (16,17). Her iki adneksiyal alan patoloji açısından görüntülenir. Overlerin yerleşimi, antral foliküllerin sayısı, kistik veya solid oluşumlar değerlendirilir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (18).

Pelvisin ultrasonografik incelenmesinde patoloji tespiti halinde histereskopi ve laparoskopi gibi cerrahi işlemler gerekebilir.

Laboratuvar İncelemeleri

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

- Bazal serum FSH seviyelerinin $>15-20$ IU/ l seviyesinde bulunması fertilitenin azalmasıyla ilişkilidir (18). FSH seviyelerinin bir kez bile yüksek tespit edilmesi başarıyı azaltmaktadır.
- 2. gün serum östradiol (E2) değerlerinin >50 pg/ml olması ovulasyon indüksiyonunda kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek östradiol (E2) seviyeleri artmış FSH sonucudur. Artmış östradiol (E2) düzeyinin ise FSH yı yalancı şekilde baskılayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle östradiol (E2) ve FSH birlikte değerlendirilmelidir.
- İnhibin B overdeki granuloza hücrelerince menstruasyonun foliküler fazında üretilir ve FSH üretimini baskılar. FSH'nın dolaşımında artması azalmış İnhibin B seviyesi ile ilişkilidir. Siklusun 3. gününde İnhibin B > 45 pg/ml olması iyi prognoz belirtisidir (18, 19).
- Prolaktin, TSH, serbest T4 gibi aksın çalışmasına etkisi olabilecek hormon düzeyleri değerlendirilir.
- AMH (antimüllerian hormon) düzeyi menstruel siklus zamanından bağımsız olarak antral folikül sayısı hakkında bilgi verebilir.
- Hirsutismus saptanan olgularda DHEA-S, serbest testosteron, 17-OH-progesteron, androstenedion düzeyleri incelenir (18).
- Kan grubu belirlenmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır.
- Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti- HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), Toksoplazma IgG (ve/veya IgM) gibi serolojik testler yapılmalıdır (18).

Histerosalpingografi (HSG)

Uterin kavite içerisine serviksten bir kateter ile kontrast madde verilerek X-ışınları yardımıyla görüntülenmesine dayanan infertilite araştırmasında temel tanı yöntemidir. İnfertiliteye neden olabilecek uterin kavitenin konjenital anomalilerini tespit etmede ve organik patolojilerin tanımlanmasında kullanılabilir. Tüplerin açık, tıkalı oluşu, blokajın yeri, uterin kavitede sineşi, polip veya myom varlığı değerlendirilmektedir. Müllerian anomaliler,

intrakaviter kitle varlığı, intrauterin sineşi ve adezyonların varlığı infertilitenin nedenini ortaya koyabilir. İşlem menstruasyon bitiminden sonraki 2-5. günlerde yapılmalıdır. Gebelik şüphesi, aktif vajinal kanama, pelvik enfeksiyon varlığında yapılması kontrendikedir. İnfertil vakaların % 30-50 sinde fallop tüpleri tek yada iki taraflı tıkalı tespit edilmektedir (18). HSG değerlendirmesinde, floroskopi altında her iki fallop tüpünden kontrast madde geçişinin gözlenmesi ve kontrast maddenin fimbrial çıkış sonrası dağılımı tubal faktörün değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Pelviste belli bölgelerde kontrast maddenin göllenmesi adezyonları düşündürülebilir. İnfertil hastalardaki tubal tıkanıklık varlığı tedavi şeklinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Laparoskopisi ile korelasyonu % 60- 70 oranındadır (20).

Histerosonografi (Salin İnfüzyon Sonografisi)

Uterin kaviteye ait patolojilerin non-invaziv olarak görüntülenmesi yöntemidir. Uterin kavite içerisine ince kateter yardımıyla steril serum fizyolojik verilerek kavite duvarlarının birbirinden ayrılması sağlanır. Ultrasonografi eşliğinde kavitedeki ekojeniteler (endometrial polip, submuköz myom, sineşiler, uterin anomaliler) değerlendirilir. İşlem menstruasyon bitiminde foliküler fazda yapılmalıdır. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan olgularda kavitenin değerlendirilmesi önerilmektedir (21).

Histeroskopi

Submüköz myom, endometrial polip, adezyon, septum gibi intrauterin anomaliler infertil çiftlerde % 10-62 oranında saptanmaktadır. Bu patolojiler özellikle YÜT kullanılacak hastalarda endometrial reseptiviteyi ve implantasyonu olumsuz etkilemektedir. Kavitedeki patolojilerden şüphelenildiğinde kaviteyi net değerlendirme amacıyla, tespit edilen patolojilerin tedavisinde altın standarttır. Endoskopik cerrahi direkt olarak intrauterin patolojinin boyutunu, şeklini ve yerleşim yerini göstermektedir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı veya erken gebelik kayıpları olan olgularda patolojinin değerlendirilmesini ve çözümünü saptayan bir yöntemdir (22).

Laparoskopi

Tubalardan geçişinin değerlendirilmesinin yanı sıra, myomlar, adezyon, tubal hasar, endometriozis gibi pelvik patolojilerin tanısında, uterus, overler, tüplerle ilişkili diğer anomalilerin tanınması ve aynı zamanda tedavisine olanak sağlayan bir yöntemdir. Tubal faktörlerin değerlendirilmesinde laparoskopisi kesin tanımlayıcı girişimdir. Uterus, ön-arka cul-de sac, ovaryan yüzeyler, fossa ve tüpler izlenir. Servikal yoldan verilen metilen mavisi ile tubaların açık veya tıkalı olup olmadığı gözlenir. Böylece infertiliteyi etkileyen ve HSG ile tespit edilemeyen hafif derecede distal tubal hastalıklar (fimbrial tıkanıklık, fimozis), pelvik

veya adneksiyal adezyonlar ve endometriozis gözlenir. Tanı sonrası tıkanıklıkların açılması, adezyonların giderilmesi gibi cerrahi tedavi olanağında sağlar. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle infertil çiftlerin değerlendirilmesinde ilk tercih tanı yöntemi olmamalıdır (23).

Over Rezervinin Değerlendirilmesi

a) Hormonal Testler

➤ FSH

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

➤ E2 (östradiol)

Erken foliküler fazda östradiol düzeyide over rezervi hakkında bilgi verir. E2 seviyesinin < 45 pg/ml olması beklenir. FSH gibi 3. günde E2 (östradiol) düzeyinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) düşük cevabı öngörür (29). Erken östradiol artışı aynı zamanda FSH değerini baskılayarak artmış değerleri maskeleyip over rezervi sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine yol açar. Bu nedenle 3. gün her iki değer yüksek olması over yanıtının kötü olacağına göstergesidir. Önceki siklustan kalan persiste kistik bir yapı E2 'nin yüksek seviyede ölçülmesine neden olabilir (30, 31).

➤ İnhibin-B

Granüloza hücrelerinden salgılanan İnhibin-B'nin FSH salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile paralel olarak inhibin-B seviyesi azalır. 45 pg/ ml altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, tedavi iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (29, 32).

➤ Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Antimüllerian Hormon (Müllerian İnhibing Faktör), dimerik bir glikoproteindir. Erkekte fetal seks farklılaşması döneminde sertoli hücrelerinde üretilir ve müllerian kanalların regresyonuna neden olur (33). AMH'nun büyüme sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığı gösterilmiştir (34, 35). Kadınlarda 6mm den küçük antral foliküller AMH salgılar. Over aktivitesi üzerine düzenleyici etkisi vardır. AMH seviyeleri çalışmaların

sonucu olarak elde edilen oosit sayıları ile serum AMH düzeyi orantılı bulunmuştur. Eşik değeri günümüz literatüründe henüz belirtilmemiştir. Over rezervi belirlemede yeni kullanıma giren ancak rutin uygulamaya henüz girememiş bir parametredir (36,37).

b)Dinamik Testler

➤ Klomifen Sitrat Tarama Testi

CCCT (Clomiphene Citrate Challenge Test/ Klomifen Sitrat Tarama Testi) de menstruasyonun 3. günü FSH ve E2 ölçümü yapılır. Takiben 5-9. günleri arasında 100 mg / gün klomifen sitrat p.o. verilir. FSH ve E2 ölçümü 3. veya 10. günde tekrarlanır. Klomifen sitrat ile folikül gelişiminin uyarılmasına cevap folikülden E2 salgılanması beklenir. Artan E2 'nin, FSH' yı baskılayarak artışını engellemesi gerekmektedir. 3. veya 10. günde FSH'nın bazal değerlere göre artması veya E2 değerinde anlamlı yükseliş olmaması over rezervinin düşük olduğu olumsuz sonuç olarak değerlendirilir. İnfertil populasyonda kullanılan eşik 3.gün ve 10. FSH değerinin toplamının >26IU/L olmasıdır. 3. gün FSH değeri normalden yüksek ve anormal klomifen sitrat testi sonucu over rezervinin azaldığını düşündürür (38).

➤ GnRH Analöğü Stimulasyon Testi (GAST)

Over rezervi iyi olgularda, GnRH analöğü uygulamasını takiben 2-3 gün sonra 'flare etki' olarak bilinen FSH ve LH artışına yanıt serum E2 düzeyinde artma beklenir. GAST testinin over rezervi belirlemede diğer testlere üstünlüğü bulunamamıştır. Uygulamadaki zorluk ve pahalı olması nedeniyle pratik kullanımda sıklıkla yer almamaktadır (39).

➤ EFORT (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test/ Eksojen FSH Ovaryan Reserv Testi)

Siklusun 3. günü serum FSH ve E2 konstrasyonları ölçüldükten sonra, 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyondan 24 saat sonra E2 düzeylerindeki değişiklik incelenerek değerlendirilir. E2 değerinde % 20 ve üzeri artış cevabın iyi olduğunu gösterir (40). Kullanılan eşik değer, bazal FSH için ≤ 11 IU/l ve E₂ artışı için 30pg/ml dir (41).

c)Ultrasonografik Over Ölçümleri

Over fonksiyonlarının gerilemeye başlaması ile birlikte, erken foliküler fazda ultrasonografik olarak tanımlanabilen 2-10mm arasındaki antral foliküllerin sayısındaki azalma, FSH konsantrasyonlarındaki artıştan daha önce ortaya çıkabilir. Ultrasonografi ile antral foliküllerin sayımı, IVF programlarında toplanacak oositlerin sayısının tahmininde yardımcı olabilir. Erken proliferatif fazda yapılan transvajinal ultrasonografi ile overlerde gözlenen antral folikül sayısı overlerin gonadotropinler ile uyarıldığında vereceği cevabı belirlemektedir. Her iki overde toplam 15 ve daha üzeri antral folikül izlenirse overlerin cevabının iyi olacağı öngürülür. Her iki overde toplam 5 veya daha az antral folikül izlendiği

durumda gonadotropin uyarısına over yanıtı oldukça kısıtlı kalmaktadır (42, 43). Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme, tedavi seması ve ilaç dozlarını belirlemede yardımcıdır (44, 45). Buna göre:

Grade I Overler; 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle basarisızdır.

Grade II Overler; 4-6 AF bulunur. KOH'a cevap yetersizdir.

Grade III Overler; 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.

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

Küçük overler ($<3\text{cm}^3$) stimülasyona kötü cevap verirler ve IVF de yüksek siklus iptal oranlarına sahiptirler (41).

Transvajinal pulse doppler USG' de ölçülen tepe sistolik akım hızı (PVS), yaş, E₂ veya FSH/LH ile karşılaştırıldığında KOH a yanıtı prediksyonda en iyi testtir (46).

Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi

Kötü semen kalitesi infertil çiftlerin % 20 sinde infertilitenin tek nedenidir. % 50-60 kadarında da nedenlerden birisidir. En az 4 hafta ara ile 2-3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi ile elde edilen ayrı 2 spermiogram incelenmelidir. İnfertil erkeklerin % 25-40 kadarında herhangi bir neden gösterilememektedir. % 6.2 infertil erkekte kromozomal anomaliler görülmektedir. Sperm sayısı < 10 milyon/ ml olan subgruplarda bu oran % 11'e çıkmaktadır. Varikozel, infertil erkeklerde en sık tespit edilen bulgudur. Spermatik venlerde valvüler yetmezlik veya yokluğu halinde oluşur % 90 sol testiküler vendedir. İnfertil erkeklerin % 40-50 'sinde görülmektedir. Semen kalitesini bozar (47). Normal değerleri belirlemede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılır (Tablo 1) (48).

Tablo 1: Semen Analizi Referans Değerleri (WHO)

Hacim	>1,5 ml
pH	>7.2
Viskozite	<3 (0-4 arasında)
Sperm konsantrasyonu	>15 milyon /mL
Total sperm sayısı	>39 milyon /ejakülat
Total Motilite Yüzdesi (Progresif ve non-progresif hareketli)	>% 40
Progresif Hareket	>%32
Normal morfoloji	>%4
Vitalite	>%58
Yuvarlak hücre	<5 milyon/mL
Sperm aglütinasyonu	>2 (0-4 arası)
Total lökosit	$0.5 \times 10^6 - 1.0 \times 10^6$
PMN Lökosit	$1.0 \times 10^6 - 2.0 \times 10^6$
İmmunobead Test	Motil spermelerde <%50 bead bağlanması
MAR Test	Motil spermelerde <%50 den daha azında yapışkan partiküller

Sınırdaki semen anormalliğinde IUI (intrauterin inseminasyon) için sperm hazırlanması anormalliği düzeltebilir ancak minimum 10 milyon motil sperm olması gerekir. İlk IVF çalışmalarında oositin, 2-6 milyon sperm ile inseminasyonu yapıyordu. Ciddi oligospermide (Tablo 2) bu sayı sınırlayıcı idi. Gelişen tekniklerle çok ciddi erkek infertilitesinin ICSI yöntemiyle tedavi edilebileceği gösterilmiştir (49).

Faz mikroskopu altında Makler sayım kamarasına 5 µl semen konarak X20 büyütme altında 10 karede motil ve non-motil sperm sayılarak 10^6 ile çarpılarak mikrolitredeki sperm sayısı belirlenir ($\times 10^6$ /ml). Normal sperm konsantrasyonu $> 15 \times 10^6$ /ml ve totalde 39×10^6 /ml dir (48). Semen analizi normal sınırlarda olan erkeklerde endokrinolojik bozukluklar çok nadirdir. Ejekülasyon olmaması (aspermisi) veya ejakülat hacminin azlığı retrograd

ejekülasyonu, ejakulatuar kanal tıkanıklığını, hipogonadizmi veya konjenital bilateral vas deferens agenezisini akla getirir (50).

Tablo 2: Sperm Terminolojisi

Normospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligospermi	Sperm konsantrasyonunun $< 15 \times 10^6$ /ml olması
Astenozospermi	İleri progresif sperm sayısının (A ve B kategorisi) $< \% 40$ olması veya A kategorisinde hareketin $< \% 32$ olması
Teratozospermi	Normal baş morfolojili sperm oranının $< \% 30$ olması
Oligoastenoteratospermi	Her üç değişkenin bozukluğu
Azospermi	Ejekülatta spermatozoa olmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi
Antikor Kaplı Spermatozoa	MAR veya Immunobead Test (Motil Spermilerin $> \% 50$ antikor kaplı)

Sperm morfolojisi sperm fonksiyonunu gösteren en iyi parametredir. WHO kriterlerine göre normal değer $> \% 4$ iken, Kruger strict kriterlerine göre normal değer $> \% 14$ olmalıdır (Tablo 1). Teratozospermi (Tablo 2) ICSI için bir endikasyondur.

Tablo 3: Spermilerin Motilitesi

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

Motil spermilerin, toplam sperm sayısına oranı yüzde olarak motiliteyi verir. Total progresif motil spermier (TPMS), ileri hareket eden spermiereri kapsar. Normal sperm konsantrasyonunun $> \% 40$ 'ı motil ve bu değerin $\% 32$ ' si progresif (+4, +3) olmalıdır (Tablo 3). Konsepsiyon ihtimali motilitenin $\% 60$ 'a yaklaşmasıyla artar (51). Ejakülatından çok az veya hiç sperm elde edilemediği zaman diğer sperm elde etme teknikleri IVF veya ICSI için kullanılır.

➤ **Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA)**

Konjenital bilateral vas deferans yokluğu veya düzeltilemeyen tıkanıklıkları olan olgularda mikro cerrahi yolla sperm elde etme yöntemidir. MESA yönteminde; lokal veya genel anestezi uygulandıktan sonra skrotum üzerine küçük insizyon yapılır, tunika vajinalisler açılarak epididimisler ortaya konur. Operasyon mikroskopu ile 8-15 büyütme altında mikrocerrahi yapmaya uygun makas yardımıyla epididimal tunika açılır, tıkalı epididimisin proksimal kısmındaki en fazla motil sperm taşıyan dilate tübüllere ulaşılır. Tübül içeriği aspire edilir. Elde edilen spermeler değerlendirilir, immotil veya motiliteleri düşük ise proksimalden tekrar aspirasyon işlemi yapılır. Uygun spermeler elde edilince hemostaz sağlanarak anatomiye uygun şekilde dokular kapatılır (51).

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

Obstrüktif olmayan azospermide veya epididimal sperm aspirasyonu başarısız olan olgular da açık mikrocerrahi ile dondurma işlemi için perkütan biyopsi veya testis aspirasyonu ile sperm elde edilen yöntemlerdir. TESE yönteminde; lokal anestezi uygulandıktan sonra önce skrotum sonra tunika vajinalis açılır. Tunika albuginea üzerine yapılan 2-3 mm'lik kesiden sıkılarak dışarı çıkartılan testis dokusu ince doku makası ile kesilerek pirinç tanesi büyüklüğünde parça elde edilir ve değerlendirilmesi için 1 ml HEPES 'li yıkama mediumun içine konur. Eğer sperm bulunamaz ise işleme testisin diğer bölümlerinden parça alınarak devam edilir. Sperm bulununca hemostaz yapılarak dokular anatomik yapılara uygun şekilde kapatılır (52). TESA yönteminde; lokal anestezi uygulandıktan sonra testis dokusu bir elin iki parmağı arasında sıkıştırıldıktan sonra içine HEPES 'li medium çekilmiş insülin enjektörü takılan 19-21 G ' luk kelebek iğnesi ile testis içine girilir. Aspirasyon işlemi yapılır. Elde edilen materyal sperm varlığı yönünden incelenir (52, 53).

2.1.2. İnfertilite Nedenleri

Fertilite, üreme kapasitesine sahip olmaktır. Fekundabilite (aylık dönemde gebe kalma potansiyeli) 0.22/ay ve fekundite (bir menstruel siklusta gebe kalma potansiyeli) 0.15-0.18 ay olarak tanımlanmıştır. Yıllık % 85 gebelik oranı vardır. İnfertilite, 1 yıllık korunmasız ilişkiye rağmen çiftlerin gebe kalamamasıdır. Çiftlerin yaklaşık % 10-15'i infertilite tanısı almaktadır. Uzun süreli infertilitesi olan çiftlerde genelde çok sayıda ve ağır patolojiler vardır. Aşağıdaki basamaklardan biri veya birkaçındaki problem infertiliteye neden olabilmektedir (53).

- Sperm, ovulasyon dönemlerinde servikste depolanmalı, fallop tüplerine ilerlemeli, oosit dölleme kapasitesine sahip olmalıdır (erkek faktörü)
- Düzenli matür oosit ovulasyonu olmalıdır (ovaryan faktör)

- Serviks spermi tutmalı, olgunlaştırmalı ve fallop tüplerine geçişi sağlamalıdır (servikal faktör)
- Fallop tüpleri oositi yakalamalı sperm ve oluşan embriyonun transportunu sağlamalıdır (tubal faktör)
- Uterus ve endometrium oluşan embriyo için implantasyona hazır olmalıdır (uterin faktör)

a) Anatomik Bozukluklara Bağımlı İnfertilite

Uterin Sebepler

Konjenital ya da edinsel olup tüm infertilite nedenlerinin % 2-5'ini oluşturmaktadır. Konjenital defektler; uterus, fallop tüpleri, serviks ve üst vajenin oluşumunu sağlayan müllerian kanalların komplet yokluğu (Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu), arkuat uterus, vajinal septum gibi anomaliler olabilir. Özellikle sekonder infertilitede dilatasyon ve küretaj, zor doğum, intrauterin araç, geçirilmiş cerrahi sonrası endometrit, adezyon veya sineşi (Asherman Sendromu) ile endometrial kavitenin parsiyel yada total tıkanıklığı oluşabilir. İntramural, submüköz myomlar kavite basısı oluşturarak obstetrik komplikasyonlara ve implantasyon bozukluğuna neden olmaktadır (53, 54).

Servikal Sebepler

Servikal faktörler ile ilişkili infertilite % 5-10 oranındadır. Serviks, sperm transportu ve kapasitasyonunda önemli görev alır. Servikal mukus ovulasyondan 24-48 saat önce değişerek, daha ince, sulu, asellüler, elastik, alkali hal alarak sperm transportunu kolaylaştırır. Sperm mukus etkileşimindeki anormallikler infertilitede servikal faktör olarak değerlendirilir (53, 54).

Endometrial Sebepler

Endometrium, menstruel siklus boyunca hormonal sekresyonlara yanıt olarak değişir, embriyonun implantasyonu için hazırlanır. Endometriumun, progesteron yetmezliğine bağlı olarak luteal fazının desteklenmemesi sonucu implantasyon problemleri oluşur. Endometrial reseptivite açısından endometrial proteinlerin salınımı, anormal integrin/adezyon molekülleri, T hücre ve natural killer aktiviteleri, embriyotoksik faktörlerin sekresyonu, uterin perfüzyon anormallikleri endometrial sebepler arasında sayılabilir (55, 56).

Tubal Sebepler

İnfertil çiftlerin % 30'unda tubal veya peritoneal faktörler tespit edilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklıklar, hidrosalpinks, pelvik adezyonlar, hafif-ileri endometriozis, önceki tubal cerrahi, pelvik inflamatuvar hastalık gibi nedenler tubal ve peritoneal faktörler arasındadır. Tubal durum HSG veya laparoskopi ile değerlendirilir. Distal tubal

tıkanıklıklarda cerrahi başarı % 10-30 arasında değişmektedir. Bu oran IVF başarısından daha azdır. Ektopik gebelik oranı daha yüksektir. Tubal sterilizasyon yapılmış olgularda mikrocerrahi ile tekrar tubal ağzlaştırma mümkün olsada kötü cerrahi prognozda, cerrahi istemeyenlerde IVF cerrahi tedaviye alternatiftir (57). Tespit edilen hidrosalpinkste tedavi seçenekleri drenaj, distal tubal fenestrasyon ile birlikte veya tek başına proksimal tubal ligasyon ve salpenjektomidir (58). Hidrosalpinkсли hastalarda IVF-ET öncesi salpenjektominin gebelik ve doğum oranlarını arttırdığı randomize kontrollu çalışmalarla gösterilmiştir (59). Periadneksiyal adezyonlar genelde infertilite ile ilişkilidir, adezyolizis sonrası gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir (60). Cerrahi sonrası spontan gebeliklerin çoğu 6-12. Ayda olmaktadır, daha uzun beklemenin faydası yoktur. Özellikle kadın yaşı ileri ve başka infertilite faktörleri varsa IVF tedavisine geç kalınmamalıdır.

Endometriozis etkin oosit tutulumunu, uygun oosit gelişimini veya erken embriyogenezi önleyerek, bozulmuş adneksiyal anatomi ve azalmış endometrial reseptivite ile kendini gösteren infertilite nedenidir. İleri evre endometriozisde konservatif cerrahiyi takiben IVF uygun tedavidir. Hastalarda yaş ve eşlik eden infertilite nedenleri düşünülerek tedavi planlanır (61).

b) Erkek Faktörüne Bağımlı İnfertilite

Erkek infertilitesi genelde sperm üretiminde azlık, sperm motilitesinin yeterli olmaması, sperm morfolojisinde anormallikler veya bu faktörlerin kombinasyonu şeklindedir. İnfertil çiftlerin % 30'unda tek nedendir. Kötü semen nedeni tıbbi veya cerrahi düzeltilebilir bozukluk ise tedavi edilebilir, hafif ama önemli semen bozukluklarında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Tedavisi mümkün değil ise ejakülattan, epididimden veya testislerden elde edilen sperm (MESA, TESA, TESE) ile IVF veya ICSI uygulaması seçenek olabilir.

IUI için en iyi sonuçlar total motil sperm sayısı > 10 milyon, normal morfoloji > %14 ise oluşur. 1 milyondan az total motil spermde veya % 4 den az morfolojide nadiren gebelik sağlanır (62, 63).

c) Açıklanamayan İnfertilite

Tüm değerlendirmelere rağmen kadın ve erkek için yapılan infertilite taramalarında herhangi bir neden saptanamamış gruptur. % 10-30 oranında görülür. Bu grupta tedavi seçenekleri bekleme tedavisi, klomifen sitrat, kontrollu ovaryan hiperstimulasyon, klomifen veya kontrollu ovaryan hiperstimülasyon ile birlikte intrauterin inseminasyon ve IVF olabilir. İlk basamak tedavide 3-6 siklus klomifen sitrat + IUI, ikinci basamakta gonadotropinler ile KOH + IUI, son seçenek IVF önerilmektedir (64, 65). Üç yıldan sonra spontan gebelik şansı

düşüktür. Hastanın yaşı ileri ve over rezervi düşük ise klomifen sitrat + IUI 3-4 siklus denenmiş sonuç alınamamış ise IVF ile tedaviye devam edilmesi zaman kazanılması açısından değerlidir (66).

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

e) Genetik Nedenler: Turner sendromu, X kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilité ve fekundabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır (2).

f) Ovulatuvar Bozukluklara Bağlı İnfertilite

21-35 günde düzenli menstruasyonu olan kadınların çoğunda ovulasyon gerçekleşir. Anovulasyon veya ovulasyon disfonksiyonu menstruel siklus sıklığını ve süresini etkilemektedir. Oligomenorenin en sık sebebi polikistik over hastalığı (PKOS) olup üreme çağındaki kadınların % 14'ünde bulunarak infertiliteye sık neden olabilmektedir. Anovulasyon ise amenore ile sonuçlanmaktadır. Primer amenore genelde gonad gelişim defektleri, Turner Sendromu (45X) ile ilişkili olabilir. Sekonder amenore en az 6 ay süre ile ovulasyonun olmamasıdır. Ciddi endokrin disfonksiyonu yapan tirod, adrenal, pituiter (hiperprolaktinemi) hastalıkları neden olabilir. Ancak en sık prematür over yetmezliği ile karşılaşmaktadır (67). Ovulasyon varlığı için mid-luteal serum progesteron düzeyine bakılabilir. Foliküler fazda < 1 ng/ml 'dir. Beklenen menstruasyondan 7 gün önce 3 ng/ml düzeylerinde olması ovulasyon göstergesidir. 10 ng/ml düzeyi luteal faz eksikliğinin olmadığını, korpus luteumun progesteron ürettiğini gösterir (68, 69). Foliküler fazda yapılan, dominant folikülün büyüme takibi rüptür öncesi 18-25mm boyutlarına dek izlenebilir. Folikülün takiplerde kaybolması ve Douglas'da sıvı varlığı ovulasyonu gösterir (70, 71, 72). 48-50 saat süren kısa zamanlı LH artışı tespiti ile ovulasyon öngörülebilir. Ancak pratikte rutin kullanımında değildir. Progesteronun termojenik etkisinden yararlanarak vücut ısısı artışı takibiyle ovulasyon zamanı tespit edilebilir. 0.4-0.8 °C artış izlenir. Isı artışı 10 gün sürer (73). Siklusun 21-24. günlerinde yapılan endometrial biyopside sekretuar endometriumun bulunması ovulasyonu destekler (74). Anovulasyon nedeniyle korpus luteum oluşmadığı ve progesteron üretimi gerçekleşmediği için anovulatuvar kadınlarda endometrium devamlı foliküler fazdadır, artmış östrojen uyarısıyla sürekli proliferasyon göstermektedir. Luteal faz yetmezliği olarak bilinen progesteron üretim defekti endometriumu sekretuar faza getiremediği için implantasyona uygun ortam sağlayamaz, ovulatuvar disfonksiyon bağımlı infertilitedir (75).

Ovulasyon indüksiyonu, cerrahi yaklaşım ve IVF anovulasyon nedenli infertiliteye yaklaşım tedavileridir. Klasik ovulasyon indüksiyonu ile bu grupta 2 yılda % 71 oranında kümülatif gebelik elde edilebilir. Klomifen sitrat ilk seçenek, gonadotropinler ise ikinci seçenek ilaçlardır. Yaşı ileri hastalarda IVF ilk seçenek düşünülmelidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anovulatuvar olguları endojen östrojen, endojen prolaktin ve endojen gonadotropin düzeylerine göre sınıflandırmaktadır (Tablo 4) (76) .

Tablo 4: Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırılması (WHO Sınıflaması)

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

➤ **WHO GRUP I (Hipogonadotropik Hipogonadizm):** Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon söz konusu olduğu için pulsatil GnRH uygulaması veya human menopozal gonadotropinler (HMG) ile ovulasyon sağlanır. Gebelik oranları HMG ile siklus başına % 25-30 civarındadır. Yine bu tip hastalara rFSH ve rLH kombine stimülasyon protokolleri uygulandığında folikül gelişimi sağlandığı bildirilmiştir. Ovulasyon indüksiyonundan önce bir-iki siklus östrojen-progesteron uygulaması ile endometrium ve servikal bezlerde atrofi giderilerek gonadotropinlere iyi yanıt vermesi sağlanabilir. Kronik düşük doz step-up protokolü uygulanır. Luteal faz desteği yapılır (77). Eksojen GnRH protokolü WHO Grup I, Hipogonadotropik hipogonadizimli anovulatuvar kadınlarda kullanılır. GnRH sürekli pulsatil tarzda pompa yardımıyla verilir. Fizyolojik dozlarda gonadotropin salgısını uyararak folikül gelişimini sağlar.

➤ **WHO GRUP II (Normogonadotropik Hipogonadizm):** Polikistik over hastaları bu grubun çoğunluğunu oluşturmaktadır. PKOS olguların çoğunda vücut kitle indeksi artmıştır. Bu artış anovulasyonu beraberinde getirir. Hastalarda irregüler menstruel sikluslar (35-90 gün), disfonksiyonel uterin kanama, menoraji, metroraji, hiperandrojenizm bulguları, hirsutismus ve obezite mevcuttur. Azalmış fertilité, artmış gebelik kayıpları vardır. Ultrasonografik incelemede over korteksi altında periferik dizilimli küçük foliküller (<10 mm) izlenir. FSH/LH oranının tersine döndüğü, adrenal, tiroid, prolaktin hormonlarında yükselme saptanabilir. Bu olgularda ovulasyon sağlanması için kilo kaybetmeleri, düzenli

egzersiz yapmaları önerilmesi gereken ilk yöntem olmalıdır (78, 79). Bu hasta grubunda tedavi protokolleri şöyledir:

a) Klomifen Sitrat

Normal tiroid fonksiyonlu, normal prolaktin seviyeli, galaktorezi olmayan anovulatuvar infertil olgularda ovulasyon sağlanması için ilk tercih edilen ilaçtır. Bu olgular serum östrojen düzeyleri 40 pg/ml den yüksek normal menstrual cevap veren WHO II tipi olgulardır. Klomifen sitrat zayıf etkili sentetik östrojendir. İlk olarak 1956 yılında sentezlenmiştir. Oral yolla kullanılır. Ovülasyon induksiyonunda kullanılan dozlarda hipotalamus ve hipofizdeki östrojen reseptörlerine bağlanarak antiöstrojenik etki gösterir. Klomifen sitrat östrojen reseptörlerine saatler yerine haftalarca bağlandığından, östrojen reseptörlerinde down regülasyon oluşturur. Hipotalamus ve hipofiz dolaşımdaki östrojeni algılayamayacağından, GnRH amplitüdü artar, sonuçta hipofizden daha fazla FSH salgılanır (80, 81). Menstruasyonun başlangıcından sonra 3-5. günde başlanarak 50-100 mg/gün dozlarında 5 gün kullanılır. Tedavi bitimini izleyen 5-10. günler arasında dominant folikül gelişimi takip edilir. Dominant folikül gelişiyor ovulasyon olmuyor ise hCG ile ovulasyon tetiklenebilir. Başlangıç dozu folikül gelişimi için yetersiz ise diğer siklusta doz 50 mg arttırılır. Maksimum doz 250 mg / gün' dür. Ancak 150 mg / gün dozundan yüksek dozlarda gebelik oranlarında artış gösterilememiştir (82, 83). Genellikle ilaç kullanımı iyi tolere edilir. Sıcak basması, meme hassasiyeti, bulantı-kusma, görme semptomları, baş ağrısı oluşabilir ancak geri dönüşümlüdür. Malignite şüphesi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, over kisti varlığında kullanımı kontrendikedir. Vakaların %75-80'inde ovulasyon sağlanırken, bunların %35'inde gebelik sağlanabilmektedir. Klomifen sitratla 6 siklus doz artışına rağmen ovulasyon ve/veya gebelik sağlanamaması durumunda Klomifen sitrat direncinden bahsedilir. Klomifen direnci anovulatuvar kadınlarda % 20-25 oranında gözlenir (84). 3-6 siklus gebelik elde edilemez ise diğer tedavi yöntemlerini değerlendirmek gerekir.

b) Aromataz İnhibitörleri (Letrazol)

WHO Grup II olgularında tercih edilebilecek diğer ilaç grubudur. Aromataz, Sitokrom p450 bağımlı enzimdir. Androstenedion ve testosteronun östrojenlere dönüşümünde hız belirleyici adımı katalize eder. Selektif aromataz inhibitörleri letrazol ve anastrazol menapozda meme kanseri tedavisinde östrojen yapımını baskılamak amacıyla kullanılırlar. İlaç, aromataz enzimini inhibe ederek dokulardaki östrojen biyosentezini azaltır. Klomifen sitrat, östrojenin santral etkisini azaltıp FSH salgısını arttırırken aromataz inhibitörleri (letrazol) bu etkiyi periferik östrojen sentezini azaltarak yaparlar. Antiöstrojenik etkisi klomifen sitrata göre daha azdır. Klomifen sitrata dirençli olgularda klinik deneyim kısıtlı

olsada kullanılabilir. Siklusun 3.-7. günlerinde 2.5 mg / gün doz uygulamasıyla yapılan çalışmada letrazol ile östrojen ve progesteron düzeylerinin, klomifen sitrat uygulamasına göre daha düşük, folikül sayısının daha az olduğu görülmüştür (85). KOH'da FSH dozunu azaltmak, düşük over yanıtı hastalarda sonuçları iyileştirmek, OHSS riskini azaltmak, endojen erken LH artışını önlemek amaçlı kullanılabilir. İnsan teratojenitesine ait bilgi olmamakla beraber sıçanlarda yapılan çalışmalarda intrauterin ölüm ve fetal anomaliler bildirilmiştir (86). Bu nedenle kullanım güvenliği için daha çok klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

c) İnsüline Duyarlılığı Arttırıcı Ajanlar

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi polikistik over sendromunun önemli özelliğidir. WHO grup II anovulasyonda kullanılan oral antidiabetik ajanlardan metformin, troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon periferik insülin duyarlılığını arttırırlar. PKOS 'nın büyük kısmında metformin kullanımı ovulasyonu sağlayabilir ve ilk kuşak tedavi tercihidir. 1500-1700 mg /gün dozu önerilmektedir. Klomifene dirençli hastalarla yapılan çalışmada klomifen+ metformin ile klomifen + plasebo tedavileri karşılaştırılmış, ovulasyonun klomifen+ metformin grubunda 9.34 kat arttığı bildirilmiştir (87). Metformin tedavisi bulantı, kusma, abdominal kramp ve diare gibi yan etkiler oluşturabilir. Doza bağımlı ve zamanla azalan yan etkiler olduğu için toleransı arttırmak amacıyla ilaca düşük dozda başlanıp haftalık dozun istenilen düzeye yükseltilmesi en uygun yaklaşımdır.

d) Gonadotropinler İle Ovulasyon İndüksiyonu

Eksojen gonadotropinler, 1960'lı yıllarda, ilk kez insan hipofiz bezinden FSH ve LH ekstrakte edilerek hazırlandı. Daha sonra postmenapozal kadınların idrarından elde edilmeye başlandı (88, 89, 90).

Günümüzde 4 farklı gonadotropin preparatı üretilmektedir;

- 1 - İnsan menapozal gonadotropini (Menotropinler, HMG)
- 2- Üriner saf FSH (Ürofollitropin, u-p-FSH)
- 3- Yüksek saflıkta üriner FSH (u-HP-FSH)
- 4- Rekombinant FSH (rFSH)
- 5- Rekombinant LH

Menotropinler: 30 yılı aşkın bir süredir infertilite tedavisinde kullanılan eksojen gonadotropindir. Postmenopozal kadın idrarının, sefaroze içeren ortamdan süzülmesiyle elde edilir. Menotropinler içerisinde çeşitli üriner proteinler (UP) vardır ve oransal olarak bir ampul hMG içerisinde > % 95 UP mevcuttur. Bir HMG ampülünde 75 Ü FSH, 75 Ü LH vardır ve intramusküler (İM) olarak uygulanır.

Ürofollitropinler: Postmenapozal kadın idrarı anti-hCG antikoru içeren ortamdan geçirilerek, LH oranının azaltılmasıyla elde edilir. UP' ler açısından, HMG'ye göre daha saf olup, % 90 oranında UP içerir. Bir ampul saf-FSH, 75IU FSH aktivitesi, < %1 LH aktivitesi içerir. Saf FSH 'da IM uygulanır.

Yüksek saflıkta üriner FSH: Postmenapozal kadın idrarının monoklonal antikolar kullanılarak LH ve hCG'den ayrıştırılmasıyla elde edilir. u-HP-FSH < 0.001 LH aktivitesi ve < % 1 UP içermektedir. Yüksek oranda saflaştırılmış ve protein içeriği çok azaltılmış olmasından dolayı cilt altına da uygulanabilir.

Rekombinant FSH: 1996 yılından itibaren klinik kullanıma giren rekombinant FSH, insan FSH alfa ve beta subünit geninin, çin hamster over hücrelerine transferi sayesinde ve rekombinant teknoloji ile üretilmektedir. Rekombinant FSH, HMG ve saf- FSH'ya göre çok yüksek spesifik aktiviteye sahip olup, LH aktivitesi ve UP içermez (91). WHO grup I (Hipogonadotropik hipogonadizm), klomifen sitrat ve metformin ile ovulasyonun sağlanamadığı kronik anovulasyon olgularında, açıklanamayan infertilite olgularında bir sonraki tedavi basamağı gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonudur.

Rekombinant LH: LH glikoprotein yapısında α ve β olmak üzere 2 alt üniteden oluşan hormondur. Son 10 yıldır rLH çalışmalarda kullanılırken, son birkaç yıldır tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle hipogonadotropik hipogonadizm olgularında veya GnRH analogu kullanılan KOH sikluslarında önerilmekle beraber daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (92).

Geleneksel protokol (Konvansiyonel Protokol)

Eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle bu ajanların kullanıma girdiği 1960'li yıllardan itibaren değişik tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Ovulasyon indüksiyonu, kullanılan ilaç dozu, serum E2 düzeyi ve ultrasonografi ile kontrol edilmeye çalışılmıştır. Tedaviye spontan veya progesteron (oral medroksiprogesteron asetat-MPA, 10 mg/gün 10 gün) ile indüklenmiş menstruasyon kanamasının 3-5. günleri başlanır. USG'de over kisti ekarte edildikten sonra, folikül uyarımına 150 IU/gün dozunda başlanır. Uygulama günün aynı saatlerinde yapılır. Hasta serum E2 ve ultrasonografi ile periyodik olarak takip edilerek, indüksiyonun 5-7. günü ilaç dozunun artırılmasına veya tedavinin aynı dozda devamına karar verilir. Kontroller 7. günden itibaren 1-3 günlük aralıklarla yapılır. 16-18 mm lik preovulatuvar folikül tespit edildiğinde 10.000 IU hCG ile ovulasyon tetiklenir. hCG uygulamasını takiben 1-3. günlerde koitus önerilir. Ovulasyonu değerlendirmek için hCG gününden 7-9 gün sonra kanda progesteron gebeliği değerlendirmek için ise hCG gününden 14-16 gün sonra, kanda β hCG düzeyi ölçülür.

Geleneksel protokolde, yüksek doz ekzojen gonadotropin kullanılması nedeniyle komplikasyonlar daha yüksek oranda görülür. Ovulasyon oranları % 50-80, kümülatif gebelik oranları % 20-30 arasında değişirken, çoğul gebelik % 23-28, OHSS % 10-20 oranlarına varabilmektedir (93, 94).

Kronik Düşük Doz Basamaklı Artım (Kronik Low Dose Step-Up) protokolü

Pilson yaptığı çalışmasında, ilk olarak FSH eşik doz-eşik düzey kavramını esas alarak, recFSH'yi cilt altından, 75 IU/gün dozunda foliküler yanıt alınana kadar, maksimum 15 gün uyguladı. 12 mm ve üzerinde folikül sağlanamaması halinde dozu yarım ampul artırdı. Yine yanıt alınmazsa, haftada bir yarım ampul (37.5 IU) artışlar yaptı. Foliküler gelişimin sağlandığı dozda, folikül 16 mm çapa ulaşınca kadar devam etti. Folikül 16 mm çapa ulaştığında ovulasyonu tetiklemek için hCG uyguladı. Kronik düşük doz step-up protokolünde, ovulasyon indüksiyonuna spontan menstruel siklus veya 10 mg /gün dozunda oral MPA'nın 10 günlük kullanımı sonrası gerçekleştirilen çekilme kanamasını takiben 3-5. günlerde 75 IU/gün dozunda uygulamaya başlanır. Tedavinin 7. gününde ultrasonografik inceleme yapılır. 10 mm veya daha üstünde folikül yoksa edilmezse aynı dozda 14. güne kadar devam edilir. Hala yeterli folikül gelişimi izlenemezse doz 37.5 IU/gün artırılır. Folikül gelişimi izleninceye kadar bir hafta aralıklarla bu doz artımı tekrarlanır. (en fazla 35 güne kadar). Folikül gelişiminin (10 mm veya daha üstü) izlendiği dozda, dominant folikül 17 mm veya daha üstü boyuta ulaşınca kadar devam edilir. Ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG intramüsküler uygulanır. Siklusun daha sonraki takibi geleneksel protokolde olduğu gibi yapılır. Başlangıç dozuna aşırı cevap geliştiği durumlarda, başlangıç dozu 37.5 IU /gün azaltılır. Başlangıç dozuna 14 gün içinde cevap alınamayan siklusun sonrasındaki siklusda, başlangıç dozu 37.5 IU / gün artırılır (95, 96, 97, 98). Polson'un ve ark. (98) çalışması ve daha sonraki çalışmalarda, özellikle PKOS olgularında, bu protokolle ovulasyon indüksiyonu yapıldığında, gonadotropin formu ve uygulama yolundan bağımsız olarak, monofoliküler gelişim oranında artış, çoğul gebelik ve OHSS oranında azalma saptanmıştır. hCG uygulama gününde bakılan serum LH, Progesteron ve E₂ düzeylerinin daha düşük olduğu ve aylık gebelik oranlarının arttığı saptanmıştır (96, 99, 100).

Step-Down (Basamaklı Azaltım) Protokolü

Gerek geleneksel gerekse kronik düşük doz step-up protokolde, ovaryen yanıtın ortaya çıkmasından itibaren, hCG'nin uygulanacağı güne kadar, uygulanan FSH dozunda değişiklik yapılmamaktadır. Geç foliküler dönemde dominant folikülün büyümesi FSH' ya daha az bağımlıdır. Basamaklı artım protokolleri, bu dönemde serum FSH konsantrasyonunu artırarak daha çok folikül gelişmesine neden olabilir (95, 101, 102). Normal menstrüel sikluslarda,

perimenstrüel dönemde başlayıp erken foliküler dönemde devam eden, FSH artışı gözlenir. Geç foliküler dönemde ise FSH konsantrasyonu düşer. Step-down protokolün prensibi, bu FSH değişikliklerinin eksojen yoldan taklit edilmesidir. Stimülasyon başlangıcında, serum FSH konsantrasyonunun sınırlı bir süre eşik düzey üzerinde tutulmasıyla, gelişim sürecine giren folikül sayısında azalma sağlanmaktadır (102).

Klomifen Sitrat Ve Gonadotropin İle Ardışık Protokol

Klomifen sitrat kullanımına dirençli ve açıklanamayan infertilite tanısı olan hastalarda kullanılabilir. Menstruasyonun başlangıcından sonra 3- 5. günde başlanarak 50-100 mg/gün dozlarında 5 gün kullanılan standart klomifen sitrat tedavisini takiben (50-100 mg/gün) en son gün düşük doz gonadotropin (75 IU FSH veya HMG) başlanır. Folikül gelişimi hCG uygulaması kriterlerine ulaşına dek takip edilir.

➤ **WHO GRUP III** (Hipergonadotropik hipogonadizm): Endojen gonadotropin düzeyi over rezervi azalmış (primordial folikül sayısı azalmış) olgularda oluşur. Vakit kaybedilmeden yardımla üreme teknolojilerine başvurulması gerekir. Gebelik şansı oldukça düşüktür.

➤ **HİPERPROLAKTİNEMİK ANOVULASYON:** % 15-20 oranında oligomenoreik kadında hiperprolaktinemi mevcuttur. İnfertiliteye neden olması GnRH salgısında azalmaya yol açarak hipogonadizm oluşturması şeklindedir. Vakaların çoğunda prolaktin salgısının supresyonu ile hipogonadizm tablosu geri döner. % 40-50'sinde neden prolaktinomlardır. % 30'unda neden tespit edilemez. % 3-5'inde primer hipotiroidi mevcuttur. Ayırıcı tanı için serum TSH düzeyi ölçülmelidir. Serum prolaktini üst sınırı 30-40 ng /ml dir. Genelde amenore serum prolaktin düzeyleri 100 ng/ml üzerinde ise gözlenir. Prolaktinoma bu düzeyin üzerinde sıklıkla tespit edilir. Galaktore % 30-40 vakada mevcuttur. Hiperprolaktinematik olgunun amenoresi veya infertilitesi varsa prolaktin düzeyinin normale dönmesi sağlanmalıdır. Dopamin agonisti hiperprolaktinemi nedeniyle anovulasyon tedavisinde kullanılır. Bromokriptin ve kabergolin kullanılan dopamin agonistleridir. Prolaktin seviyeleri normale gelince pulsatil GnRH salgısı başlar ve ovulasyon normale döner. Bromokriptin kullanımına 1.25-2.5 mg dozundan başlanır. Doz kademeli arttırılır. Tedavi başlandıktan kısa süre içinde prolaktin düzeyleri düşer ve sabit kalır. Sikluslar tedavi başladıktan 6-8 hafta içinde % 70-90 normale döner (103). Kabergolinin düşük dozlarda serum prolaktinini normale getirdiğini gösteren çalışmalar vardır.

2.1.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

Yardımcı üreme teknikleri, overden ovulasyonun sağlanmasını veya oositlerin elde edilmesini, ejakülattan ya da cerrahi yollarla alınan spermilerin oositler ile bir araya getirilmesini, eğer laboratuvar ortamında embriyolar elde edilmiş ise uterin kaviteye transferini sağlayan bir tedavi sürecidir. İnfertil çiftlerin infertilite nedenlerine uygun seçilecek YÜT tedavileri sonucu elde edilen gebelik oranları belirtilmiştir (Tablo 5), (104).

Tablo 5: İnfertil Çiftlerin Ortalama Siklus Başına Gebelik Oranları

Tedavi uygulanmamış	% 1.3-1.4
İntrauterin inseminasyon (IUI)	%3.8
Klomifen sitrat	%5.6
Klomifen sitrat + IUI	%8.3
Gonadotropinler	%7.7
Gonadotropinler + IUI	%17.1
IVF	% 20.7

2.1.3.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir metoddur. İntrauterin inseminasyon (IUI), spermatozoa'nın direkt olarak uterus kavitesine aktarılması demektir (105). Düşük sperm sayısı, zayıf motilite, zayıf penetrasyon yeteneği ve servikal immünite bozukluklarında daha fazla motil spermin fertilizasyon sahasına ulaşmasını sağlar. İntrauterin inseminasyon değişik endikasyonlarla uygulanmakta ve farklı gebelik oranları elde edilmektedir. Normal koitus sonrası kadın genital yollarında sperm sayısının 10^5 - 10^6 oranında azaldığı belirtilmektedir (106). İnfertil çiftlerde IUI uygulandığında, sadece ovulasyon zamanlaması yapılarak gerçekleştirilen koitlere göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (107). Bu başarıda ovulasyonun daha iyi zamanlanmış olmasının yanısıra daha fazla spermin oosit yakınına aktarılmasının da rolü olduğu söylenebilir (108). İntrauterin inseminasyon başarısının over hiperstimulasyonu ile birlikte uygulandığında arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (109, 110, 111).

2.1.3.2. İn vitro Fertilizasyon (IVF)

YÜT özellikle açıklanamayan infertilite tedavisinde çığır açan ve her geçen gün daha da ilerleyen bir tekniktir. En sık kullanılan YÜT teknikleri IVF, ICSI, GIFT, ZIFT, TET dir. GIFT, ZIFT, TET daha invazif olmalarının yanısıra diğer tekniklerle karşılaştırıldığında çok da avantajlı değildir. IVF, YÜT arasında en sık uygulanandır. Ciddi tubal hastalık, ciddi endometriozis, ciddi erkek faktörü, multifaktoryel infertilite, overyan yetmezlik, yaşa bağlı ya da açıklanamayan infertilite olgularında gebelik şansını arttırır. IVF'te sperm sayısı <3milyon, normal morfoloji <4 ise prognoz kötüdür. Oligoastenospermi ve teratospermi de tercih edilen yöntem ICSI dir.

İn vitro Fertilizasyon (IVF) Öncesi Değerlendirme

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda (KOH) overlerden mümkün olduğunca çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmesi amaçlanmaktadır. İn vitro fertilizasyon (IVF) için en ideal stimülasyon rejimi, minimal yan etkiye sahip, siklus iptal oranları en düşük, ilaç maliyeti en az, monitorizasyonu kolay ve sonucunda tekil gebeliği sağlayabilecek şekilde olmalıdır. Over kapasitesi IVF planlanan her kadında değerlendirilmelidir. 3. gün FSH düzeyi başlanacak uygun gonadotropin dozunu belirlemek için önemlidir. Transvajinal ultrasonografi ile overler incelenerek antral folikül sayısı belirlenir. Enfeksiyöz hastalıkların taranması ve tedavisi gereklidir. Yalancı (mock) embriyo transferi uterin kavitenin derinliğini ve en başarılı atravmatik embriyo transferini yapmak için denenebilir. İmplantasyonu etkileyecek submukoz myom, endometrial polip, sineşi tanısı için uterin kavite ultrasonografi, HSG, sonohisterografi veya ofis histeroskopi ile değerlendirilebilir (92).

Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH) Seçenekleri

a) Doğal siklus

İlk IVF gebeliği uyarılmamış doğal siklustan toplanan oositler ile elde edilmiştir. Ancak doğal siklusta bir oosit ve bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik elde edilme şansı düşüktür (92).

b) Klomifen Sitrat

3. gün başlanan 100 mg klomifen sitrat 5-8 gün kullanılır, normal ovulatuar kadında 2 veya fazla folikül geliştirir. Düşük maliyet, az monitorizasyon gerekliliği yüzünden dost IVF tedavi rejimi gibi görünmektedir (92).

c) Klomifen sitrat ve Eksojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi

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

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

DeneySEL ve klinik çalışmalarda tekrarlayan invivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH da ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ile hipofizer desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki azalma GnRH-a kullanımı oldukça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi en azından LH için doza bağımlıdır. Yine doz ve formülasyona bağlı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH a refrakter bir period oluşur. GnRH-a nin bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır (112, 113). Bir önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanan GnRH analogu ile hipofizer down regülasyon oluşturulur. Overlerin baskılanmasını takiben gonadotropin uyarısı ile folikül gelişimi sağlanır. Böylece senkron folikül gelişimi uyarılırken, LH 'nın erken ve kontrolsüz yükselişi engellenir (114). Genellikle adetın 21. günü başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu uygulanır. Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm den büyük folikül yoksa, E2 düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer desensitizasyonun tamamlandığı düşünülür, GnRH analoguna ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise kullanım süresi E2 düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye dek uzatılır. Tedavi sürecinde serum E2 düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığının göstergesidir. Tedavinin 5-6. gününde ölçülen 100 pg /ml seviyesi dozun yetersiz olduğunu düşündürür, doz artışı yapılmalıdır. 3 gün aralıklarla E2 düzeyi (her bir 14 mm boyutundaki folikül için 150-200 pg/ml) ve ultrasonografi ile folikül büyümesi takip edilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül elde etmektir. Son foliküler maturasyon için 5000-10.000 IU hCG İ.M uygulaması yapılır. Benzer etki için rekombinant hCG yaklaşık 250 µg dozunda geliştirilmiştir ve şu anda kullanımdadır (115). En iyi gebelik sonuçlarının endometrial kalınlık 8-9 mm ve trilaminar (üç katlı görünüm) oluştuğunda elde edildiği bilinmektedir. hCG günü transvajinal ultrasonografi ile ölçülen kalınlık 6-7 mm altında ise sonuçların olumsuz olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (116). Aşırı endometrial kalınlık (14 mm üzeri) varlığında kötü prognozla ilişkilidir.

Kullanımdaki GnRH agonistleri;

a) Leuprolid Asetat: En sık kullanılan formdur. Ciltaltı enjeksiyon şeklinde 1.0 mg/gün dozunda, 10-14 gün süresince menstruasyon başlayana dek uygulanır, kullanıma ara verilmeden gonadotropin tedavisi başlangıcı ile dozu günlük 0.5 mg 'a düşürülür.

- b) Nafarelin Asetat: İntranasal uygulanır.
- c) Buserelin Asetat: Ciltaltı veya intranasal kullanılır.
- d) Triptorelin Asetat: Ciltaltı uygulanır.

➤ **Uzun Dönem GnRH-a Protokolü**

Önceki siklusun luteal fazında ve erken foliküler fazda GnRH-a verilmesi ile hem hipofizer hem de over desensitizasyonu elde edilir. GnRH-a enjeksiyonuna hCG verilene dek devam edilir. Randomize çalışmaların metaanalizinde GnRH-a nun IVF iptal oranını düşürdüğü, oosit sayısını ve klinik gebelik oranlarını arttırdığı bulunmuştur. Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber metaanaliz çalışmalarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (117). Hipofizer desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoge, siklusta ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre değişir (112). Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar aşağıda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: GnRH analogu çeşitleri ve standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen dozlar

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

➤ **Kısa dönem GnRH-a protokolü**

Bu protokolde GnRH-a erken foliküler fazda verilmeye başlanır. GnRH-a'nın flare up etkisinden foliküler gelişim için yararlanır, daha sonra da günlük kullanımla hipofizer desensitizasyon etkisinden yararlanır. Bu protokolde kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (118, 119). Standart kısa protokol, over rezervinin kısıtlı olduğu (poor responder) olgularda yapılır. GnRH analogu (1.0 mg / gün) adet 2-4. günü verilir daha sonra dozu 0.5 mg /gün azaltılır. Gonadotropine adet 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır. Folikül gelişimi takip edilerek hCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir. Mikrodoz flare –up protokolünde ise oral kontraseptif kullanımını takiben kanamanın 3. gününde mikrodoz leuprolid (günde 2 kez 40 µg) tedavisine başlanır ve gonadotropine adet 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır.

Folikül gelişimi takip edilerek hCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir. Serum FSH değeri artmış, zayıf over cevaplı hastalar için iyi bir protokoldür. Yapılan çalışmalarda kısa ve uzun GnRH agonist tedavilerinin benzer iptal ve gebelik oranları bildirilmiştir (120). uFSH ve HMG'yi karşılaştıran 2 metaanalizde, uFSH tek başına kullanıldığında over cevabı açısından daha iyi sonuç vermiş ancak GnRH agonisti kullanılan sikluslarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (121). rFSH ve HMG kullanımları için, GnRH agonisti ile down regülasyon yapılan siklusların karşılaştırmasında, gebelik oranları arasında fark bulunamamıştır (122).

GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up etkileri sonucu over kistleri gelişmesi veya uzun süreli kullanıma bağlı desensitizasyon sonucu over tükenmişlik sendromu oluşturmaları yan etkileridir. GnRH analogu kullanımıyla flare-up etkisine bağlı bazı hastalarda gelişen folikül kistlerinin varlığını bazı araştırmacılar kötü ovaryan cevap, azalmış oosit ve embriyo sayısı ile daha düşük IVF başarısı ilişkili olduğunu savunmakta olsada aksini düşünen çalışmacılarda vardır (123).

e) GnRH Antagonisti Kullanımı

Önce uyarıcı sonra inhibe eden GnRH analoglarının aksine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, hızlıca gonadotropin salgısını inhibe eder. Agonistlere göre avantajları;

- Agonistlere göre tedavi süresi daha kısadır
- Kullanımdaki amaç LH pikini engellemek olduğundan foliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde) kullanılır. Böylece E2 seviyesi artışı engellenmez (124, 125)
- Agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığından kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır
- Folikül kisti flare etki olmadığı için gelişmez
- OHSS riski daha azdır (125)

GnRH'nın sentetik analogları olan bu ilaçlar pituitary GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar ancak GnRH reseptör çapraz bağlanmasını ve dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde ilk flare up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve reversible supresyon yaparlar; desensitizasyon periodu gerektirmezler (126, 127). Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır (128). Şimdiye dek 3 jenerasyon antagonist kullanılmıştır. İlk ikisi histamin salınımını yaptıklarından geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde inflamasyon (1. jenerasyon) ya da sadece lokal

reaksiyona (2.jenerasyon) neden olmaktadırlar. Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi az olup, antiovulatar etkisi 2. jenerasyona eşdeğerdir. Üçüncü jenerasyon antagonistlerden üzerinde en çok çalışılanları cetrotrelax [Cetrotide (Serono)] ve ganirelix [Antagon veya Orgalutron (Organon)] tir.

➤ **Multiple doz GnRH Antagonisti Kullanımı**

Gonadotropin tedavisine başlandıktan yaklaşık 5-6 gün sonra en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaşınca, E2 seviyesi 500 pg/ml üzerinde ise 0.25 mg /gün dozunda ciltaltı enjeksiyonu şeklinde yapılır. 96 saat LH pikini geciktirecek cetrotrelaxın 3.0 mg lık tek enjeksiyon formu, günlük kullanım kadar rahat doz ayarlamasına izin vermez. Foliküler maturasyon, hCG gününe kadar gonadotropin dozuna ek günlük antagonist dozu uygulanarak takip edilir. Antagonist dozu bazı hastalarda LH düzeyinde aşırı baskılanma yaratacağı için tedaviye HMG ile devam edilmesini öneren çalışmalar vardır (129). Orta foliküler fazdan (siklusun 5 ya da 6. günü) başlayarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonist enjeksiyonları yapılır (130). Antagonist verilmesinden sonra ganirelix için 4, cetrotrelax için 6 saat içinde pituiter supresyon tamamen etkin olup, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 IU/l seviyesine iner (128). Ganirelix ve cetrotrelax ile yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur (131). GnRH antagonistini önde giden folikül boyutuna göre başlamanın, sabit günde başlamak kadar etkili olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur (132).

➤ **Tek doz GnRH Antagonisti Kullanımı**

Normoovulatar kadınlarda tek ve büyük doz antagonistin geç foliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulundu (130). Cetrotrelax ile 3-5 mg sc doz ile LH artışı 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (133). Buna göre antagonist 8. günde ya da over cevabı hızlı ise daha önce kullanılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci büyük doz ya da günlük 0,25 mg lık dozlar verilebilir (134). Geç foliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovülasyona kadar olan oosit gelişimini engellemediği görülmüştür (133). GnRH antagonistleri ile GnRH-a uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. En azından çokmerkezli çalışmalarda over folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur (135). Foliküler gelişim açısından bakıldığında agonist siklusa göre antagonist sikluslarda foliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve östrodiol seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür (129). Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun ve 3. jenerasyon antagonistlerin klinik toleransının yüksek olması antagonist

protokolünün avantajlarıdır. Ayrıca kullanılan eksojen gonadotropin miktarının, OHSS sıklığının ve toplam maliyetin az olması da ek avantajlarıdır.

Tedavide Monitorizasyon

Foliküler gelişimi takip, hCG zamanını tespit etmek, hiperstimulasyondan korunmak amaçlanır. Serum E2 düzeyi ölçülerek, ultrasonografi ile foliküllerin görüntülenerek uygulanan dozun yeterli olup olmadığı değerlendirilir. Serum E2 düzeyi her zaman folikül büyümesi ile korele değildir. Ancak 3 günden fazla plato yapması zayıf sonuçla ilişkilidir. En iyi sonuçlar 500-1500 pg/ml arasında elde edilir, serum E2 düzeyi 200 pg/ml altında ise genellikle gebelik oluşmaz (136). Ultrasonografi ile indüksiyon boyunca foliküler büyüme takip edilir. Foliküllerin 1-3 mm/gün hızında büyümeleri beklenir. Foliküler ölçüm, içten içe birbirine dik eksenindeki iki ölçümün toplanarak ortalamasının alınmasıyla elde edilir. Matür folikül ölçümü için değer 18-19 mm olmalıdır. En büyük folikül 18-19 mm ve ardından takip eden en az 3 adet 16-18 mm'lik folikül varlığında 10.000 IU hCG uygulamasına karar verilir. Siklus süresince endometrium artan E2 seviyesiyle kalınlaşır. Ultrasonografi ile takip edilen bu kalınlığın gebelik sonuçları ile anlamlı birlikteliği vardır. 7 mm 'nin altındaki kalınlıklarda gebelik oranı düşüktür.

Foliküler gelişim takip edilirken gonadotropin tedavisine kötü yanıt veren olgularda (3 veya daha az oosit elde edilen, E2 seviyesi 500 pg/ml altında olanlar) yapılabilecekler;

- Uzun protokolda yüksek dozla başlanması (450 IU üzerindeki dozlar ek yarar getirmez)
- GnRH agonist dozunun düşürülmesi, gonadotropin başlanıp agonistin kesilmesi
- Klomifen sitrat ve gonadotropinler ile ardışık stimülasyon uygulaması
- Uzun süreli GnRH analogu yerine GnRH antagonisti kullanılması
- Kısa dönem GnRH analogu kullanımı (mikrodoz flare -up)

Folikül Aspirasyonu

hCG enjeksiyonunu takiben 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu (oocyte pick-up, OPU) gerçekleştirilir. Transvajinal ultrasonografi eşliğinde intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi ile toplanması standart işlemdir (137). Proflaktik antibiyotik tedavisi verilebilir ancak enfeksiyon riski düşüktür. Vajen steril serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenir. Yaralanmayı önlemek için mesanenin boş olduğundan emin olunmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılmalıdır. 16-17 G 'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde foliküllere girilerek sıvı ve oositler toplanır. 10 mm'den büyük foliküllerin toplanması için birkaç kez overe girilmesi yeterli olur. Boş folikül sendromu yeterli folikül boyut gelişimine

rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesi durumudur. hCG enjeksiyonunun yapılmadığını veya etkisiz olduğunu düşündür. Tek overden oosit çıkmaması halinde siklusu kurtarmak için hCG dozu tekrar edilerek 36 saat sonra diğer overdeki foliküller aspire edilmelidir (138). Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür. En sık iğnenin geçtiği lateral fornikslerden kanama oluşur. Tamponlama ile durur. Nadiren komşu organ (barsak, mesane, damar) yaralanmaları oluşabilir. Özellikle endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir (139).

Oosit toplama işlemi sona erdikten sonra korona-kumulus kompleksine göre oositlerin maturasyonu değerlendirilir (Tablo 7) (140). Bu değerlendirmede elde edilen oositi çevreleyen korona-kumulus kompleksinin genişliği ve parlaklığı esas alınır.

Tablo 7: Oosit Maturasyonunun Değerlendirmesi.

Grade I (immatür profaz)	Polar body yok, germinal vezikül koyu, kompakt kumulus mevcuttur
Grade II (metafaz I)	Polar body var, germinal vezikül yoktur. Kumulus geniş, oosit açık renktir
Grade III (metafaz II)	Polar body var, ooplasma düzgündür. Kumulus geniş görünümlüdür.
Grade IV (postmatür)	Kumulus yığın halinde veya yok, polar body var, ooplasma koyu görünümlüdür
Grade V (atretik)	Kumulus yok, polar body nukleus dejenere görünümlü vakuol mevcuttur

Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde oositlerin etrafındaki korona-kumulus hücrelerinin temizlenmesi (denudation) gerekir. Bu amaçla hyalüronidaz solusyonu ve cam Pasteur pipetler kullanılır. Kullanılan hyalüronidaz (HYASE-10X) kumulus ve korona hücrelerini oositin etrafından enzimatik yolla uzaklaştırır. 30 sn den uzun olmayacak şekilde işleme tabii tutulurlar ve sonrasında yıkama mediumu içeren temiz dropletlere alınırlar. Polar cisimciğin varlığı (MII) veya yokluğu (MI) ya da germinal vezikül (GV) varlığı açısından değerlendirilirler. Matür (MII) oositler mikroenjeksiyon işlemi için önceden hazırlanmış

kültür mediumu içeren dropletlere alınırken, immatür oositler (MI ve GV) maturasyonlarını tamamlamaları için yine kültür mediumunda inkübatörde bekletilebilirler.

Fertilizasyon- Mikroenjeksiyon İşlemi

Folikül aspirasyonu sonrasında tüplere alınan folikül sıvısı içeriği laboratuvar şartlarında inverted mikroskop ile incelenir. Bulunan oositler 37°C sıcaklıkta, %5-6 karbondioksit oranında inkübatöre kültür sıvısı içinde kaldırılırlar. Olgun oosit (metafaz II) ilk polar cisimciği atmış, mayoz II de istirahat halindedir. Metafaz I deki oositin (immatür oosit) polar cisimciği yoktur, germinal vezikülü ve nukleolusu soluktur. Olgun oositler en yüksek fertilizasyon oranlarına sahiptir (140). Folikül aspirasyonunun yapıldığı gün genelde erkekten de masturbasyon yöntemiyle sperm alınır. Canlı sperm yoksa uygun cerrahi işlemler (TESA, TESE, MESA v.b.) ile sperm elde edilmeye çalışılır. Standart IVF için ileri hareketli sperm sayısı (oosit başına 20 milyon sperm) önemlidir. Sperm hazırlanarak fertilizasyon işlemi yapılır. Tek sperm hücresinin mikropipet yardımıyla oosit sitoplazmasına yerleştirilmesi işlemine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) denir. Mikroenjeksiyon işlemi öncesinde oositlerin etrafındaki korono-kumulus hücreleri temizlenir (denudation). Bu amaçla hyalüronidaz solüsyonu ve cam Pasteur pipetler kullanılır. Enzimden temizlenen oosit içerisine hareketli ve morfolojisi normal sperm seçilerek mikroenjeksiyon yapılır. IVF ve ICSI işleminden birgün sonra fertilizasyon açısından oositler incelenir. Kesin olarak ayrı 2 pronükleus varlığı fertilizasyonu gösterir. Embriyolar fertilize olanlar ve olmayanlar olarak ayrıştırılarak farklı medium ortamlarında gelişimleri takip edilir. Sonrasında embriyolar bölünerek blastomer sayıları artar. Embriyolar blastomer sayısı, blastomer büyüklüğü, blastomer nukleusları, blastomer morfolojisi, fragmantasyon varlığı ve yüzdesi kriterlerine göre inverted mikroskopta değerlendirilir. Embriyo değerlendirilmesinde en önemli kriter embriyo blastomer sayısı ve fragmantasyon oranlarıdır (Tablo 8), (140). Embriyoların transferine karar verilirken gradeleri belirlenir % 50 den az fragmante ve klivajda olan embriyolar tercih edilir.

Tablo 8: Genel Embriyo Değerlendirmesi.

Grade I	Eşit büyüklükte düzenli blastomer, fragmantasyon yok
Grade II	Eşit büyüklükte blastomer, az fragmantasyon (< % 25)
Grade III	Blastomerleri eşit değil, fragmantasyon fazla (% 25-50)
Grade IV	Blastomerleri eşit değil, fragmantasyon fazla (> % 50)

Embriyo Transferi

Embriyolar pronukleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilsede sıklıkla 2. veya 3. gün (6-8 hücreli) grade 1-2 embriyoların transferi tercih edilir. İleri dönemdeki embriyo (blastokist) transferinin amacı implantasyon oranlarını arttırmak ve daha iyi gelişen, viable olan embriyoların seçilebilmesi içindir. Eğer 2. Gün embriyo transferi yapılmayacak ise sonraki evre için hazırlanmış özel mediumlara aktarılarak inkübatörde embriyoların gelişimleri takip edilir. Diğer embriyolar dondurulabilir veya donör inseminasyonunda kullanılabilir veya blastokist aşamasına kadar kültür ortamında bırakılabilir. Blastokist aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilmektedir. Litotomi pozisyonunda dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi eşliğinde kateterin serviksten geçişi izlenerek, embriyoların atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilmesi amaçlanır. Mukus, kan ve uterusun kontraksiyonlarının tetiklenmesinden kaçınılır. Deneme transferinin önceden yapılması, yumuşak kataterlerin seçilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Uterin kontraksiyonları önlemek için embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm altına bırakılır (141).

Standart IVF sikluslerinde doğum oranı ortalama % 22, , ektopik gebelik oranı % 3, heterotopik gebelik oranı ise % 1 dir. Klinik gebeliklerin % 20 si abortusla sonuçlanır. Çoğul gebelik oranı % 35 dir ve oranlar merkezler arasında farklılık gösterebilir. Transfer sonrası 12. günde kanda β -hCG ölçümü yapılır. Pozitif ise 2 gün sonra sağlıklı katlanarak artışı takip edilir, 15 gün içerisinde gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır.

Luteal Faz Desteği

Uterin reseptivite implantasyon anındaki endometriumun hormonal ortamına bağımlıdır. Endometrial hücreleri prolifer eden, progesteron reseptörlerini arttıran östrojenin stromal tabakanın desidualizasyonunu, endometrial glandların sekresyonunu sağlayan progesteronun embriyo implantasyonu öncesi optimal endometrial maturasyon için ortamda bulunması gerekmektedir. Doğal sikluslarda ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual periyottan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Stimule edilmiş IVF sikluslarında oosit toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görülmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'nin kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve luteal faz desteğinin önemi açığa çıkmıştır. Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için önemlidir. Bu nedenle korpus luteumdan hem östrojen hemde progesteron

salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımını ileri sürülmüştür. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCG nin üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır (142). Kontrollü ovaryan hiperstimulasyonu sırasında kullanılan GnRH analogları ve antagonist tedavileri endojen LH üzerinde devam eden baskı oluşturur. Folikül aspirasyonu sonrasında oluşan korpus luteumlar bu nedenle LH uyarısı olmadığı için progesteron üretemezler. Luteal faz desteğinde progesteronlar, östrojenler ve hCG kullanılan ilaçlardır. Progesteron ve östrojen direkt hormonal etki gösterirken hCG korpus luteumdan bu hormonların salgılanması için verilir. Endometriumu implantasyona hazırlamak ve oluşacak erken dönemdeki gebeliği desteklemek için progesteron takviyesine ihtiyaç vardır.

Progesteron formları:

- a) Oral tablet (günlük 300-800 mg)
- b) Vajinal jel % 8 (günlük 90 mg)
- c) Vajinal tablet (günlük100-600 mg)
- d) İntramusküler enjeksiyon (25-50 mg günlük)

Folikül aspirasyonunun ertesi günü luteal faz desteği için progesteron formları veya hCG (3 günde bir 1500-2000 IU dozunda) kullanılabilir. Oral progesteron kullanımının, vajinal (200 mg günde 3 kez) veya İ.M. (25 mg günde 1 veya 2 kez) kullanıma göre yeterli oranda progesteron düzeyi sağlayamadığı bilinmektedir (143). hCG, korpus luteumu indükler, progesteron, östrojen düzeylerini artırır. Etkinliği progesterona üstün değildir ve OHSS riskini de arttırmaktadır (144). İntramusküler progesteron vajinal yolla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. İ.M. ya da vajinal progesterona 2-6 mg oral östrojen eklenmesiyle implantasyon oranının arttığı tespit edilmiştir (146). Kas içi yapılan progesteron lokal reaksiyonlara, abselere neden olabilmektedir ancak en yüksek kan düzeyini sağlar (145).

Metaanaliz sonuçlarına göre, gebelikler karşılaştırıldığında intramusküler uygulama, vajinal forma göre daha üstündür (146). Luteal faz desteğine gebeliğin 10-12. haftasına kadar devam edilmesi önerilir. Bu dönemden sonra progesteron salgısı plasenta tarafından yapılır.

2.1.3.3. Over Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS)

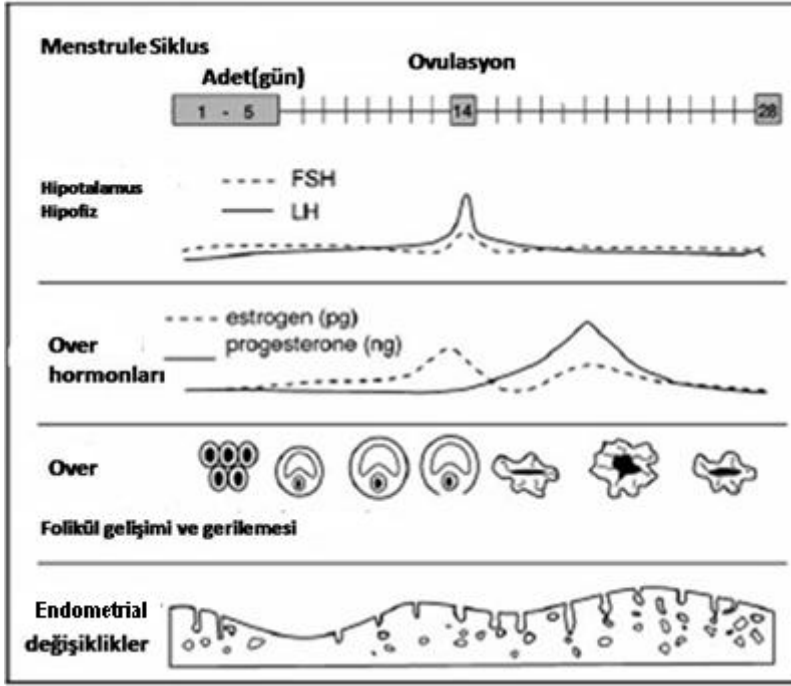
Over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) eksojen gonadotropin tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. IVF-ET sikluslarının % 1-10'da görülür. hCG uygulamasından sonraki 3-7. günler arasında görülen erken OHSS, ovulasyon öncesi stimulusya aşırı cevaptır, hCG'nin akut etkisine bağlı gelişir. hCG enjeksiyonundan 12-17 gün sonra gelişen geç OHSS ise gebelikle oluşan endojen hCG nedeniyle ve daha şiddetli seyir gösterebilir. Ovulasyon indüksiyonu sonucu çok sayıdaki folikül ve korpus luteum tarafından VEGF salınımıyla damar geçirgenliğinde artış olmakta, proteinden zengin sıvının damar dışına çıkmasıyla periton, plevrada sıvı artışı, ödem, hiperkonsantrasyon, hipovolemi, anüri, hipotansiyon ve ARDS (Akut Respiratuar Distress Sendromu) gelişebilmektedir (147). Tedavi sürecinde oluşabilecek aşırı over cevabı (yaygın ovaryan genişleme, E2 düzeyi 3000 pg/ml den fazla, folikül boyutlarında artış) halinde şiddetli ovaryan hiperstimulasyon sendromunu (OHSS) engelleyebilmek için yapılabilecekler:

- Siklus iptali
- Coasting (1-3 gün gonadotropine ara verilir, GnRH analoguna devam edilir, E2 seviyesi normale gelince hCG ile foliküler maturasyon sağlanır)
- Erken tek taraflı folikül aspirasyonu (oositler toplanır, fertilize edilir embriyolar dondurulur)
- Düşük hCG dozu kullanılması, E2 düzeyi > 3000 pg/ml ve > 5000 pg/ml ise sırayla 5000 ve 3300 IU uygulanmalıdır (148)
- hCG yerine 5000 IU veya 15.000 IU rekombinant LH kullanılması
- hCG enjeksiyonu sonrasında yüksek moleküler ağırlıklı solusyonların kullanımı (human serum albumini, HAES)
- Luteal fazda yüksek doz İ.M. progesteron kullanılması

2.2. Menstrüel Süklus

Kadınlarda reproduktif aksı oluşturan organlar arasındaki dinamik ilişki sonucu siklik bir döngü meydana gelmektedir. İnsanlarda menstrüel siklus 4 faza ayrılarak incelenmektedir:

- a) Folliküler faz
- b) Ovulatuvar faz
- c) Luteal faz
- d) Menstrüel faz



Sekil 1: Menstrüel siklus şematik gösterimi (1).

Foliküler faz

Siklusun ilk yarısı folliküler faz olarak adlandırılmakta ise de folikülojeniz önceki siklusun geç luteal fazında başlar. Erken antral döneme kadar foliküler büyüme pitüiter kontrol altında değildir. Büyümekte olan foliküller erken antral döneme geldiklerinde büyümenin devamlılığı gonadotropinleri uyarıcı etkisine bağlıdır (149). Menstrüel siklusun başlangıcında kısa bir dönem gonadotropin oranı FSH lehine artar ve bu daha sonra büyümeye devam edecek genellikle 3-7 mm folikülün seçilmesine (recruitment) yol açar. Bu foliküllerden sadece birisi maturasyona ulaşacaktır. En çabuk östrojenik aktivite kazanan folikülün dominant folikül olacağı ileri sürülmektedir. Bu seçim erken foliküler fazda olmakta ve siklusun 5-6. günlerinde tamamlanmaktadır. Estrojen negatif feedback etkisi ile periferik FSH sekresyonunun baskılanması sonucu diğer foliküller atreziye gitmektedir. Folliküler faz inhibin B ve estradiol seviyelerindeki progresif artış ile karakterizedir. Ovulasyon için seçilen bu dominant folikül yüksek androjen, estrojen, progesteron ve inhibin B biyosentez ve sekresyon kapasitesine sahiptir. Estradiol ve inhibin FSH sekresyonuna potent supresör olduklarından FSH foliküler fazın sonuna doğru azalan bir trend izler. Dominant folikülün granüloza hücrelerindeki FSH yoğunluğu LH reseptör üretimini tetikler ve folikül LH pikine ve ovulasyona hazır hale gelir (92, 149).

Ovulatuvar faz

Graf folikülünün maturasyonu ile yüksek estradiol konsantrasyonlarına ulaşılır. Eşik değere ulaşıldığında ise estradiol rozitif feedback etkisi ile gonadotropin salınımı meydana gelir. LH salınımı granülosa hücre proliferasyonunu durdurur ve böylece estradiol yapımı durur, granülosa hücrelerinde luteinizasyon başlar ve progesteron üretimi başlar. LH pikinin tetiklenmesinde östrojenin pozitif feedback etkisini (Ovulasyonda 36-48 saat önce) kolaylaştırmak bakımından bu düşük miktardaki progesteron salınımı son derece önemlidir. Ovulasyon, LH salınımının başlangıcından yaklaşık 35-44 saat sonra, LH pikinden yaklaşık 9 saat sonra gerçekleşir (92, 149).

Luteal Faz

Luteal fazda estrojen dominant foliküler fazdan progesteron dominanasına geçilmektedir. Teka-granülosa hücrelerinin ovulasyon sonrası lüteinizasyonu ile büyük miktarlarda progesteron ve daha az oranda estradiol sentezlenir. Progesteron ve estrojenin maksimum düzeye çıktığı midluteal dönem sekretuar endometriumun implantasyona en uygun olduğu dönemdir. İmplantasyon gerçekleşmez ise, progesteron, estradiol ve inhibin A düzeylerindeki ani düşüş ile luteoliz olur. Korpus luteumun sekretuar aktivitesi LH desteğine bağımlıdır (149).

Mentsrüel faz

İzleyen siklusun folliküler gelişiminin başlaması korpus luteumun regresyonuna bağlıdır. Bu faz luteal fonksiyonun bitimini ve düşük frekanslı yüksek amplitüdü LH pulslarında, yüksek frekanslı düşük amplitüdü LH pulslarına geçişi temsil etmektedir. Fertilizasyon olmaz ise ovum dejenere olarak kaybolur.

2.3. Menstrüel Siklusta FSH ve LH Etkileri

Over folikülü bazal lamina içerisinde granülosa hücreleri ile çevrili bir oositten oluşmaktadır. Bazal laminanın dışında teka hücrelerinde oluşan bir kılıf teka folliküliyi oluşturmaktadır (150).

FSH granülosa hücrelerinin plazma membranlarındaki özgün reseptörlere bağlanır ve 4 ana etki gösterir:

- a) Adenilat siklaz sistemini aktive ederek teka kaynaklı androjenlerin östrojen, estron ve estradiole dönüşmesini artırır
- b) Granülosa hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Folikül gelişimini sağlar.
- c) Granülosa hücreleri üzerinde bulunan LH ve prolaktin reseptörlerinde belirgin bir artışa yol açar.
- d) Progesteron sentezi için gerekli steroidojenezik enzimlerin aktivasyonuna yol açar.

Granülosa hücrelerinde FSH, östrojen yapımını stimüle eder. Preovulatuvar büyük foliküllerde aromataz aktivitesi Granülosa hücrelerinde teka hücrelerine göre 700 kere daha fazladır. Bu nedenle preovulatuvar geç dominant foliküllerde granülosa hücreleri östrojen sentezinin asıl kaynağıdır. Aromatizasyon için gerekli androjenler LH ile stimüle olunmuş teka hücrelerinde yapılır (151).

LH korpus luteum fonksiyonu ve foliküler rüptür etkisi dışında folliküler gelişme basamaklarında da rol oynar (150). LH öncelikle teka interstisyel hücrelerde androjen yapımından sorumludur. Ayrıca LH folliküler gelişimin 9-10 mm boyutlarına gelmiş foliküllerde FSH ile sinerjik etki gösterir.

LH varlığının oosit kalitesini ve embriyo gelişmesini direkt etkilediği gösterilmiştir. Son yayınlarda ovulasyon stimülasyonunda LH varlığının faydalı olduğunu savunanlar artmış ve iki-hücre-iki gonadotropin teorisi çerçevesinde normal fizyolojiye dönüş desteklenmiştir. Follikülogenez dinamiği içerisinde orta geç fazlarda FSH etkisi altında 9-10mm gelen foliküllerde granülosa hücrelerinde LH reseptörlerinin olduğu bilinmektedir ve LH foliküllerde FSH ile sinerjik etki gösterir. Granülosa hücrelerindeki aromataz aktivitesi, östrojen yapımı, inhibin yapımı artmaya başlar. Tüm parametrelerdeki değişiklikler follikülün ve içinde bulunan oositin mid-siklus LH piki cevabına hazırlığını sağlar. (92, 151, 152).

Bazı GnRH analogu kullanılan ve yalnız rFSH ile overyan stimülasyon yapılan normogonadotropik hastalarda follikülogenez basamaklarında ciddi boyutlarda LH konsantrasyonları (<1.0IU/lt) azalma olmuş ise o sikluslarda yeterli östrojen sentezinin sağlanamadığı gösterilmiştir (151).

Foliküler faz ciddi LH supresyonu ise estradiol konsantrasyon düşüklüklerine ve oosit kalitesi bozukluklarına da neden olmaktadır. Bazı normogonadotropik hastalarda GnRH analogu ile ciddi boyutta down regüle LH konsantrasyonları gerçekleştiğinde olguda follikülogenez başarısı açısından LH desteğinde istifade edilebilir (151, 153, 154).

Yapılan son çalışmaların sonucuna göre stimülasyona LH eklenmesi özellikle 3 hasta grubunda gerekli gibi görünmektedir. İlk olarak ileri kadın yaşı (≥ 35 yaş), rFSH' a anormal cevap veren hastalar ve GnRH antagonist protokol uygulanan kötü ovaryen yanıtli hasta grubudur (155).

Folikülogenez açısından her bir olgu için minimal veya optimal LH düzeylerinin yada FSH/LH oranlarının saptanması ile ideal ovulasyon stimülasyon protokollerinin oluşacağı düşünülmektedir (149).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

01.01.2009-30.04.2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesine infertilite nedeniyle başvuran ve değerlendirilmeleri sonucunda tubal faktör, vaginismus, servikal faktör ovulatuvar olmayan kadın infertilitesi, erkek infertilitesi tespit edilen veya açıklanamayan infertilite tanısı alan normal ovaryen fonksiyonu olan, GnRH analogu ve rFSH ile long protokol KOH uygulanan, ICSI-ET (intrasitoplazmik sperm injeksiyonu –embriyo transferi) yapılması planlanan, 137 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız fakültemiz etik kurulu onayını almıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Yaş 23-39
- Vücut kitle indeksi 18-29 arasında
- Primer ya da sekonder infertilite nedeniyle başvuran tubal faktör, vaginismus, servikal faktör ovulatuvar olmayan kadın faktörü, erkek faktörü tespit edilerek ICSI için tedavi endikasyonu bulunan
- Açıklanamayan infertilite grubunda olanlar
- Düzenli menstrüel siklusa sahip hastalar (25-31 gün)
- Menstruasyonun 3. Günü yapılan transvajinal ultrasonografide antral folikül sayısı yeterli tespit edilen
- Menstruasyonun 3. günü bazal FSH değeri < 12, E2 değeri < 80 pg/ml olanlar
- Prolaktin seviyesi ve tiroid fonksiyon testleri normal olanlar
- İlk veya ikinci IVF denemesi olanlar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- İleri yaş (yaş>39)
- PCOS, evre III-IV endometriozisi olanlar
- Transvajinal ultrasonografi, histerosalpingografi, sonohisterografi veya ofis histeroskopi ile daha önce uterus kavitede submükoz myom, polip, septum, sineşi gibi yer kaplayan lezyon tespit edilenler
- Uterin anomalisi olanlar
- İki deneme fazla IVF başarısızlığı olanlar
- Tek overe sahip olması
- Kromozomal anormallik tespiti

Siklus iptal kriterleri:

- hCG günü E2 degeri <250 pmol/L olması veya her iki overdeki toplam matür folikül sayısının <2 olması
- Prematür luteinizasyon: KOH sırasında progesteron miktarı >1,7 ng/ml
- Prematür LH piki: KOH sırasında LH >12,1 mIU/ml
- Östrojen seviyesinde düşüş: İki kontrol günü arasında %50 den fazla düşüş
- Muhtemel OHSS gelişimi: E₂ konsantrasyonu >5000 pg/ml olması durumu.

Hastaların Değerlendirilmesi

Seçilen hastalar ile ilk görüşmede yaş tespiti yapıldı, obstetrik ve jinekolojik geçmişleri sorgulandı. Fizik muayeneleri ve rutin jinekolojik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi hesaplamaları kaydedildi. Tedavi öncesi açlık kan şekeri, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri gibi biyokimyasal taramalar yapıldı. Bazal FSH, LH, E₂, prolaktin değerleri ölçüldü (Beckman, Coulter kiti ile). Erken foliküler fazda ultrasonografi yardımıyla pelvik alan patolojileri değerlendirildi. Uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bu işlemde General Electric Alfa Logic 200 ve Logic 400 markalı ultrasonografi cihazları ve 5 MHz vajinal prob kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların hepsine uzun protokol (GnRH analogu ile down regülasyon) agonist tedavisi sonrası r-FSH kullanılarak kontrollu ovaryan hiperstimulasyona başlandı.

Tedavi Protokolü

Tedaviye seçilen hastalara menstrüel siklusun 21. gününde subkutan 1 mg/gün dozunda Leuprolide asetat (Lucrin, Abbott, Fransa) uygulaması ile başlandı. Takip eden menstruasyonun 2-3. gününde serum östrojen (E₂) düzeyinin 50 pg/ ml altında tespiti veya menstruasyonu olmayan hastalar için en az 14 süreyle GnRH analogunun uygulanmış olması, down regülasyon olarak kabul edilerek menstruasyonun 2-3. gününde hastaya uyarlanmış uygun dozda gonadotropin tedavisi [r-FSH; Puregon (Organon), Gonal F (Serono)] başlandı. Başlangıç dozu belirlenirken her olgu için tahmini over cevabı göz önüne alındı. Ortalama 225 IU / gün dozunda subkutan/I.M. gonadotropin uygulaması başlatılırken GnRH analoguna (Leuprolide asetat; Lucrin, Abbott) ara verilmeden 0.5 mg/ gün dozuna azaltılarak hCG gününe dek tedaviye devam edildi. Stimulasyonun 7. gününde transvajinal ultrasonografi ile foliküllerin sayı ve boyutları, endometriumun kalınlığı ve serum östrojen (E₂), LH düzeylerine bakılarak kaydedildi. E₂ seviyesi 5-8. Günler arasında 3 kat artmışsa, 4' den fazla 10mm üzerinde follikül mevcut ise normal ovaryen yanıt olarak kabul edilerek hastalar kontrol grubu

(Grup 1) olarak alındı. Grup 1 de r-FSH dozu hCG gününe kadar aynı doz devam edildi. 2-3 gün aralıklarla folikül gelişimi transvajinal ultrasonografi ve serum östrojen (E₂) seviyeleri ile takip edildi. Stimülasyonun 7. gününde transvajinal ultrasonografide 6-10 mm arasında en az altı follikül varsa fakat 10 mm üzerinde follikül yoksa, E₂ düzeyi 180 pg/ml' nin altında ise hastaların stimülasyona suboptimal cevap verdikleri düşünüldü ve iki gruba ayrıldı.

Grup 2, stümülasyonun 7. gününden itibaren r-FSH' a 75 IU rekombinant LH (Luveris, Merck Serona, Fransa) eklendi. hCG gününe kadar doz aynen devam edildi. 2-3 gün aralıklarla folikül gelişimi transvajinal ultrasonografi ve serum östrojen (E₂) seviyeleri ile takip edildi.

Grup 3, stümülasyonun 7. gününden itibaren r-FSH dozu 75 IU artırıldı ve hCG gününe kadar artırılmış doz aynen devam edildi. 2-3 gün aralıklarla folikül gelişimi transvajinal ultrasonografi ve serum östrojen (E₂) seviyeleri ile takip edildi.

Tüm gruplarda, önde giden folikül 18-20 mm olduğunda veya foliküllerden ikisi 17 mm olduğunda üriner hCG 10.000 IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) İ.M. uygulanarak ovulasyon tetiklendi. Folikül aspirasyonu ile oosit toplama işlemi, hCG uygulamasını takip eden 35-37. saat aralığında yapıldı. Vajen steril serum fizyolojik sıvısı ile yıkandıktan sonra her iki lateral fornikse lokal anestezik madde enjeksiyonu uygulandı. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarıldı. 16-17 G' luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) transvajinal ultrasonografi eşliğinde 17-22 mm boyutundaki tüm foliküllere girilerek sıvı, kumulus hücreleri ve oositler toplandı. Semen örnekleri masturbasyon yöntemiyle, genelde 2-4 günlük cinsel perhiz sonrasında, folikül aspirasyonunun yapılacağı gün işlemden birkaç saat önce toplandı. Yeterli sayıda oosite mikroinjeksiyon işlemi uygulandı. Her iki grupta 18-21. saatleri için pronukleus kontrolleri yapıldı. Gelişen embriyolardan 2., 3. ve 5. günde en yüksek skorlara sahip kalitede embriyolar seçilerek hasta yaşına uygun sayıda (Sağlık Bakanlığının sınırladığı sayıda) intrauterin kaviteye transfer edildi. Embriyo transferi 2, 3. veya 5. gün gerçekleştirildi. En iyi kalitede embriyolar seçildi ve 40-50 mikrolitre %30 HSA katkılı medium (SAGE) içerisinde katatere (Wallace 23 mm soft katater, Smiths, İngiltere) yüklendi. Kateter içeriği 8-10 saniye içerisinde uterus kavitesine bırakıldı. Çalışmamızda folikül aspirasyonu ve embriyo transfer işlemleri aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalara luteal faz desteği amacıyla foliküllerin aspire edildiği gün akşamı başlanan intravajinal mikronize progesteron 3*200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak ilaç, Türkiye), 5 gün süreyle prednol tablet 16 mg/ gün p.o. (Mustafa Nevzat, Türkiye) ve gebelik sonucu belli olana dek Estraderm TTS 100 s.c. 1*1 gün aşırı değiştirilerek kullanımı önerildi. 12-14 gün sonra serumda βhCG bakıldı ve >10

microIU/ml ise pozitif kabul edildi. β -hCG pozitifliği saptanan hastalar haftalık USG takibine alındı. Endometrial kavitede gebelik kesesi ve kardiyak aktivite saptanan vakalar klinik gebelik olarak, 12.gebelik haftasını dolduranlar ise devam eden gebelik olarak kabul edildi. Gebelik olduğu takdirde vajinal progesterona 10. gebelik haftasına dek devam edildi.

İstatiksel Analiz

Bütün veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 versiyonu kullanılarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki parametreleri karşılaştırmada elde edilen kriterlere uygun olarak Ki-kare, T-Test ve Mann Witney –U testleri kullanıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Gruplar Arasında Karşılaştırılan Parametreler

Grup 1 (Kontrol Grubu), Grup 2 ve Grup 3 arasında, yaş, bazal hormon değerleri, infertilite sebepleri, infertilite süreleri, VKİ, stimülasyon süresi, kullanılan rFSH dozu, kullanılan rLH dozu, toplam rLH+rFSH dozu, suprese LH seviyesi, 8.gün LH konsantrasyonu, 8.gün E2 konsantrasyonu, hCG günü E2 konsantrasyonu, hCG günü transvajinal ultrason ile ölçülen endometrium kalınlıkları toplanan oosit sayısı, mature oosit sayısı, fertilizasyon oranları, transfer edilen embryo sayısı, embriyoların transfer edildiği gün, implantasyon oranları, kümülatif gebelik oranları, abortus oranları, klinik gebelik oranları, devam eden gebelik oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesine 01.01.2009-10.07.2011 tarihleri arasında infertilite sebebi ile başvuran 23-39 yaş arası, basal FSH <12IU/l, uterin kavitede patolojisi olmayan, ilk veya 2. IVF denemesi olup IVF tedavisi planlanmış 137 hasta dahil edildi. Grup 1'e KOH' a normal yanıt verip aynı doz r-FSH ile stimülasyon tamamlanan 52 hasta, Grup 2' ye KOH' a suboptimal cevap verip r-LH eklenen 50 hasta ve Grup 3' e KOH' a suboptimal cevap verip rFSH dozu yükseltile 35 hasta dahil edildi.

Grupların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve IVF endikasyonları Tablo 9 de gösterilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması Grup 1' de 28,7±3,9, Grup 2 de 30,3±5,1 ve Grup 3 de 29,4±5,1 olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Hastaların ortalama VKİ leri Grup 1 de 22,2±2,4 kg/m², Grup 2 de 23,1±2,9 kg/m² ve Grup 3 de 22,5±2,6 kg/m² olduğu görüldü. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Hastaların ortalama evlilik süreleri Grup 1'de 7,38±3,8 yıl, Grup 2 de 7,6±5,8 yıl ve Grup 3 de 7,9±4,1 yıldır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Hastaların infertilite nedeni olarak Grup 1 de %46,2 erkek faktörü, %34,6 açıklanmayan infertilite, %11,5 kadın faktörü ve %7,7 kadın+erkek faktörü olduğu gözlenmiştir. Grup 2 de %40 erkek faktörü, %34 açıklanmayan infertilite, %18 kadın faktörü ve %8 kadın+erkek faktörü oluşturmaktadır. Grup 3 de %57,1 erkek faktörü, %17,1 açıklanmayan infertilite, %17,1 kadın+erkek faktörü ve %8,6 kadın faktörü infertilite nedeni olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Grup 1 de başarısız IVF siklus öyküsü olan %17,3, Grup 2 de %26 ve Grup 3 de %31,4 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş, VKİ, bazal hormon değerleri (FSH, LH, E₂), evlilik süresi, infertilite nedenleri, başarısız IVF siklus öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve IVF endikasyonları.

Özellikler	Grup1* ort.±SD n=52	Grup 2** ort.±SD n=50	Grup 3*** ort.±SD n=35	İstatistiksel Değeri (P)
Yaş	28,7±4,7	30,3±5,1	29,4±5,1	P > 0.05
VKİ (kg/m ²)	22,2±2,6	23,1±2,9	22,5±2,6	P > 0.05
Bazal FSH (IU/l)	6,5±1,4	6,7±2	6,7±2	P > 0.05
Bazal LH (IU/l)	5,2±1,6	5±1,5	4,9±1,7	P > 0.05
Bazal Estradiol (pg/ml)	45,5±31,1	42,1±14,9	40,1±16,1	P > 0.05
Evlilik Süresi (Yıl)	7,3±3,8	7,6±5,8	7,9±4,1	P > 0.05
İnfertilite Nedeni	n (%)	n (%)	n (%)	
Male Faktör	24 (%46,2)	20 (%40)	20 (%57,1)	P > 0.05
Female Faktör	6 (%11,5)	9 (%18)	3 (%8,6)	P > 0.05
Male+Female Faktör	4 (%7,7)	4 (%8)	6 (%17,1)	P > 0.05
Açıklanmayan infertilite	18 (%34,6)	17 (%34)	6 (%17,1)	P > 0.05
IVF Tedavisi ****	n (%)	n (%)	n (%)	
Var	9 (%17,3)	13 (%26)	11 (%31,4)	P > 0.05
Yok	43 (%82,7)	37 (%74)	24 (%68,6)	P > 0.05

* Grup 1: KOH'a normal cevap verip aynı doz FSH ile tedavi tamamlananlar.

** Grup 2: KOH'a suboptimal cevap verip rLH eklenenler.

*** Grup 3: KOH'a suboptimal cevap verip rFSH dozu artırılanlar

**** Daha önce IVF tedavisi almış olanlar

Gruplar arasında yaş, BMİ, Bazal FSH, Bazal LH, Bazal Estradiol, evlilik süresi, infertilite nedenleri, IVF tedavi öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı (P>0.05).

Hastaların siklus sonuçları Tablo 10 de özetlenmiştir.

GnRH analogu kullanımını takiben KOH öncesi baskılanmış LH düzeyi Grup 1 de $2,5\pm 1,1$ IU/l (0,6-6,5), Grup 2 de $3,27\pm 1,7$ IU/l (0,5-6,5), Grup 3 de $2,59\pm 1,1$ IU/l (0,24-5) tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Grupların ortalama stimülasyon süreleri Grup 1 de $10\pm 1,2$ gün, Grup 2 de $12\pm 2,9$ gün, Grup 3 de $11,7\pm 1,8$ gün olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Grup 1 de kullanılan r-FSH dozu $2034,1\pm 314,7$ IU/l, Grup 2 de $2384\pm 503,6$ IU/l ve Grup 3 de $2590,7\pm 851,9$ IU/l dir. Grup 2 de kullanılan r-LH dozu $448\pm 147,8$ IU/l bulunmuştur. Grup 1, 2, 3 de sırası ile toplam kullanılan gonadotropin dozu $2034,1\pm 314,7$ IU, $2832\pm 624,6$ IU ve $2590,7\pm 851,9$ IU olarak bulunmuştur. Grup 2 ve Grup 3 arasında kullanılan r-FSH dozu ve toplam kullanılan gonadotropin dozu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup 1 de kullanılan r-FSH dozu ve toplam kullanılan gonadotropin dozu Grup 2 ve Grup 3' e göre daha az tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Grup 1'in 7. gün ortalama LH değeri $3,3\pm 2,1$ IU/l, Grup 2'nin $1,9\pm 1,7$ IU/l, Grup 3' ün $1,6\pm 0,8$ IU/l olarak tespit edilmiştir. Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Grup 1 ise Grup 2 ve 3' e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Hastaların 7. gün E_2 ortalamaları Grup 1 de $788\pm 438,2$ pg/ml, Grup 2 de $166,4\pm 88,1$ pg/ml, Grup 3 de $178,5\pm 77,7$ pg/ml dir. Hastaların hCG günü E_2 ortalamaları Grup 1 de $2975\pm 1354,4$ pg/ml, Grup 2 de $1576,2\pm 1007$ pg/ml, Grup 3 de $1329,2\pm 635$ pg/ml dir. Grup 2 ve 3 de 7. gün E_2 ve hCG günü E_2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, Grup 1 de 7. gün E_2 ve hCG günü E_2 değerleri Grup 2 ve 3' e göre yüksek olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

hCG günü endometrial kalınlık Grup 1, 2, 3 de sırası ile $11\pm 1,8$ mm, $11\pm 1,4$ mm, $10,6\pm 2,2$ mm olup benzerdir ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0.05$).

Toplanan oosit sayısı Grup 1 de $10,8\pm 4$, Grup 2 de $6,6\pm 3,4$, Grup 3 de $6,4\pm 3,3$, MII oosit sayısı Grup 1 de $8,9\pm 3,3$, Grup 2 de $5,5\pm 2,8$, Grup 3 de $5,5\pm 3$ olarak hesaplanmıştır. Grup 2 ve 3 arasında oosit ve MII oosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Grup 1 de ise oosit ve MII oosit sayısı hem Grup 1 hem Grup 2 den fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Grupların fertilizasyon oranları Grup 1 de $73,1\pm 16$, Grup 2 de $74,9\pm 15$, Grup 3 de $74,7\pm 20$ olup benzerdir ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0.05$).

Hastaların transfer edilen embriyo sayıları ve oranları, transfer gününe göre dağılımları Tablo 11 de gösterilmiştir. Transfer edilen ortalama embriyo sayıları Grup 1 de $1,8 \pm 0,7$, Grup 2 de $1,5 \pm 0,7$, Grup 3 de $1,7 \pm 0,7$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Grup 1 de hastaların %39,2' sine 1 embriyo, %41,2' sine 2 embriyo, %19,6' sine 3 embriyo transferi yapılmıştır. Grup 2 de hastaların %55,6' sine 1 embriyo, %31,1' ne 2 embriyo, %13,3' ne 3 embriyo transferi ve Grup 3 deki hastaların %44,1'ne 1 embriyo, %35,3' ne 2 embriyo, %20,6' sine 3 embriyo transferi yapılmıştır. Grup 1 de hastaların %29,4'üne 2. Gün, %35,3'ne 3. Gün, %35,3'ne 5. Gün transfer yapılmıştır. Grup 2 de %37,8'ine 2. Gün, %35,6' sine 3. Gün, %26,7' sine 5. Gün ve Grup 3 de %55,9'una 2. Gün, %17,6' sine 3. Gün, %26,5'ine 5. Gün transfer yapılmıştır. Gruplar arasında transfer edilen embriyo sayıları ve oranları, transfer günlerinin dağılımı açısından benzerdir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

İmplantasyon oranları Grup 1 de %34,8, Grup 2 de 36,1, Grup 3 de %15 olarak bulunmuştur. Grup 1 ve 2 de oranlar grup 3' e göre yüksektir.

Transfer sonrası 12 gün sonra bakılan hCG değeri pozitif gelen Grup 1 de 33 (%64,7) hasta, Grup 2 de 26 (%57,8) ve Grup 3 de 11 (%32,4). Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p > 0,05$), Grup 1 de Grup 3' e göre hCG pozitiflik oranı çok yüksektir ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p < 0,01$). Grup 2' de de hCG pozitiflik oranı Grup 3' e göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

Klinik gebelik oranları Grup 1 de 27 (%52,9), Grup 2 de 19 (%42,2), Grup 3 de 8 (%23,5) dir. Grup 1 diğer gruplara göre daha yüksek klinik gebelik oranlara sahiptir, fakat grup 2 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Fakat Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Grup 2' nin klinik gebelik oranları Grup 3' e göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Devam eden gebelik oranları Grup 1 de 25 (%49), Grup 2 de 17 (%37,8), Grup 3 de 8 (%23,5) olarak bulundu. Grup 1 diğer gruplara göre daha yüksek oranlara sahip olmakla beraber, grup 2 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Fakat Grup 1 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Grup 2' nin devam eden gebelik oranları Grup 3' e göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Grafik 1).

Gruplar arasında abortus oranları Grup 1 de 10 (%19,6), Grup 2 de 10 (%22,2), Grup 3 de 5 (%14,7) olarak tespit edilmiştir. Grup 3 de abortus oranı düşük gibi görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Grup 1 de 1 hastada embriyo gelişmemesi sebebi ile transfer işlemi yapılamadı. Grup 2 de 2 hastada follikül gelişimi olmaması sebebi ile siklus iptal edildi. 1 hastada OPU işlemi sırasında oosit elde edilemedi. 2 hastada da embriyo gelişimi olmaması nedeni ile transfer işlemi yapılamadı. Grup 3 de de 1 hastada embriyo gelişmemesi sebebi ile transfer işlemi yapılamamıştır. Grup 1 de 5 hastada (%9,8), Grup 2 de 3 hastada (%6,7) ve Grup 3 de 1 hastada (%2,9) ikiz gebelik oluşmuştur. Gruplar arasında çoğul gebelik ve siklus iptali açısından anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

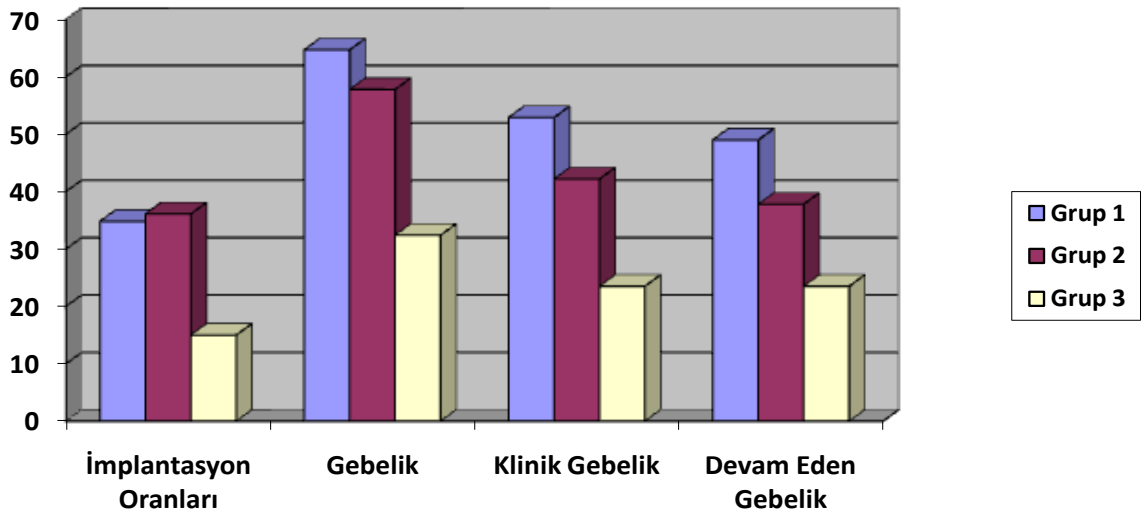
Tablo 10: Hastaların siklus sonuçları.

	Grup1	P Değeri	Grup 2	P Değeri	Grup 3	P Değeri
--	-------	----------	--------	----------	--------	----------

	ort.±SD n=52	Grup 1-2	ort.±SD n=50	Grup 2-3	ort.±SD n=35	Grup 1-3
Suprese LH düzeyi (IU/l)	2,5±1,1 (0,6-6,5)	P>0.05	3,27±1,7 (0,5-6,5)	P>0.05	2,59±1,1 (0,24-5)	P>0.05
Stimülasyon süresi (gün)	10±1,2	P>0.05	11,7±1,8	P>0.05	12±2,9	P>0.05
Kullanılan rFSH dozu (IU)	2034,1±314,7	P<0,01	2384±503,6	P>0.05	2590,7±851,9	P<0,01
Kullanılan rLH dozu (IU)	448±147,8					
Kullanılan Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	2034,1±314,7	P<0,01	2832±624,6	P>0.05	2590,7±851,9	P<0,01
7. gün LH değeri (IU/l)	3,3±2,1	P<0,01	1,9±1,7	P>0.05	1,6±0,8	P<0,01
7. gün E ₂ değeri (pg/ml)	788±438,2	P<0,01	166,4±88,1	P>0.05	178,5±77,7	P<0,01
hCG günü E ₂ değeri (pg/ml)	2975±1354,4	P<0,01	1576,2±1007	P>0.05	1329,2±635	P<0,01
hCG günü Endometrial Kalınlık (mm)	11±1,8	P>0.05	11±1,4	P>0.05	10,6±2,2	P>0.05
Oosit sayısı	10,8±4	P<0,01	6,6±3,4	P>0.05	6,4±3,3	P<0,01
MII Oosit Sayısı	8,9±3,3	P<0,01	5,5±2,8	P>0.05	5,5±3	P<0,01
Fertilizasyon Oranları	73,1±16	P>0.05	74,9±15	P>0.05	74,7±20	P>0.05
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,8±0,7	P>0.05	1,5±0,7	P>0.05	1,7±0,7	P>0.05
İmplantasyon Oranları (%)	34,7 (32/92)		36,1 (22/61)		15 (9/60)	
hCG Pozitifliği (n/%)	33 (%64,7)	P>0.05	26 (%57,8)	P<0,05	11 (%32,4)	P<0,05
Klinik Gebelik (n/%)	27 (%52,9)	P>0.05	19 (%42,2)	P>0.05	8 (%23,5)	P<0,05
Devam Eden Gebelik (n/%)	25 (%49)	P>0.05	17 (%37,8)	P>0.05	8 (%23,5)	P<0,05
Abortus	10 (%19,6)	P>0.05	10 (%22,2)	P>0.05	5 (%14,7)	P>0.05

Tablo 3: Hastaların transfer edilen embriyo sayıları ve oranları, transfer gününe göre dağılımları.

	Grup1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)
Transfer günü			
2. gün	15 (%29,4)	17 (%37,8)	19 (%55,9)
3. gün	18 (%35,3)	16 (%35,6)	6 (%17,6)
5. gün	18(%35,3)	12 (%26,7)	9 (%26,5)
Transfer Edilen Embriyo Sayısı			
1	20 (%39,2)	25 (%55,6)	15 (%44,1)
2	21 (%41,2)	14 (%31,1)	12 (%35,3)
3	10 (%19,6)	6 (%13,3)	7 (%20,6)
Toplam	51 (%100)	45 (%100)	34 (%100)



Grafik 1: Gruplar arası implantasyon, gebelik (hCG pozitifliği), klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları.

5. TARTIŞMA

LH 92 aminoasitten oluşan alfa ve 112-114 aminoasitten oluşan beta subünitleri olan bir hormondur. Alfa bölümü FSH, TSH ve hCG hormonlarının alfa ünitleri ile benzerdir.

Hormonların biyolojik ve immünolojik özgünlüklerini beta parçaları belirler. Lutainizan hormon ön hipofizden salgılanır ve yarı ömrü 30 dakikadır (156).

LH'nin follikülogenez üzerine etkileri folliküler gelişim basamaklarına göre değişiklik gösterir. Tüm folliküler faz boyunca LH, üzerinde LH reseptörleri taşıyan teka hücrelerini etkileyerek androjenlerin tonik üretimini sağlar. Androjenler ise granülosa hücrelerinde estradiole dönüştürülmek üzere aromataz enzimi tarafından substrat olarak kullanılır (156).

Özellikle hipogonadotropik hipogonadizm ve GnRh analogu kullanılan sikluslarda FSH ile yeterli folliküler gelişim sağlanırken yeterli endometrial proliferasyon ve korpus luteum oluşumu için yeterli östrojen sentezi olmadığı düşünülmektedir (157, 158). Bunun en önemli nedeni endojen LH oranının yeterli E₂ sentezinin sağlanması için düşük olmasıdır. Yeterli E₂ sentezi için hem FSH hem LH etkisi gereklidir (157).

Tedavi protokollerine LH eklenmesi ile doza bağımlı artan düzeylerde estradiol üretimi gözlenmektedir. Estradiol ise endometrial kanlanma üzerine direkt etkisi ve endometrial reseptiviteyi artırarak endometriumu embriyo implantasyonuna hazırlayan hormondur. Bu gözlem nedeniyle gebelik için gereken en düşük dozu tanımlayan bir LH eşik değeri tanımlamaya çalışılmış, ancak eldeki immünometrik yöntemlerle tanımlanabilen kesin bir değere henüz ulaşamamıştır (156, 159). LH'nin biyolojik ve farmokinetik etkileri açısından kullanımlarında serum ve folliküler sıvı E₂ salınımını daha etkin bir şekilde stimüle edeceği kabul edilmektedir (149).

LH folliküler gelişimde önemli olmakla beraber en belirgin etkisi mayozun başlatılması üzerinedir. Kromozomal bütünlük için 1. ve 2. Mayoz bölünmenin kusursuz olarak tamamlanması büyük önem taşır. Mayoz bölünme LH'nin azlığı, varlığı veya uygun konsantrasyonda olmasından etkileniyorsa fertilité tedavisine LH eklenmesi insan embriyolarında diploidi oranlarını artırmalı ve sonuçta gebelik sonuçları olumlu etkilenmelidir. Bu olumlu etkileri sebebi ile kötü over yanıtı hastalarda LH eklenmesi ile ilgili çalışmalarda artış gözlenmiştir (159,160).

Oosit ve follikülün optimal olgunlaşmasında bir miktar LH'ye ihtiyaç vardır. Folliküler gelişim için LH'nin 3-5 IU/l gibi düşük seviyeleri yeterli görülmektedir (156, 161).

Coppola ve ark. (162) derin LH supresyonu (<0,5IU/L) gelişen olgularda endojen LH düşüklüğünün folliküler hipoksiyi tetiklediği ve bu yolla oosit olgunlaşmasına ve embriyo gelişmesine zararlı etkide bulunduğunu göstermişlerdir.

Fanchin ve ark. (163) çalışmasında GnRH agonisti ile down regülasyon r-FSH ile KOH yapılan 229 kadında stimülasyonun 6. ve 9. Günlerinde LH düzeylerine bakılmış ve LH

düzeyi $>2\text{mIU/mL}$ ve $<2\text{mIU/mL}$ olanlar embriyo kalitesi ve IVF-Embryo transfer sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. LH düzeyi $>2\text{mIU/mL}$ olan grupta yüksek E_2 konsantrasyonları, daha fazla oosit, iyi kalite embriyo prevelansı daha yüksek bulundu. Yine bu grupta siklus başına klinik gebelik oranları %34, siklus başına devam eden gebelik oranları %27 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da, Grup 1'in 7. gün ortalama LH değeri $3,3\pm 2,1$ IU/l, Grup 2'nin $1,9\pm 1,7$ IU/l, Grup 3'ün $1,6\pm 0,8$ IU/l olarak tespit edilmiştir. Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Grup 1 ise Grup 2 ve 3'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Grup 2 ve 3'ün 7. gün bakılan LH düzeylerinin $<2\text{IU/L}$ olması ovaryan yanıtın kötü olması ile ilişkilendirilebilir. Grup 2'ye r-LH eklenmesi gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarında Grup 3'e göre artışa yol açmıştır. Grup 1 ile arasında gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

1986 yılından itibaren GnRH analogu KOH da geniş ölçüde kullanılmaya başlamıştır. Endojen LH düzeyinin düşmesiyle LH eklenmesi tartışma konusu olmuştur. Westegaard ve ark. çalışmasında GnRH agonisti ile down regülasyon yapılan hastalarda ovaryen stimülasyonun 1. ve 8. günlerinde E_2 ve LH düzeylerine bakılmış ve $0,5\text{IU/L}$ LH için eşik değer kabul edilerek laboratuvar ve klinik sonuçlar karşılaştırılmış ve LH $<0,5\text{IU/L}$ olanlarda 8. Gün E_2 değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. LH seviyesi $0,5\text{IU/L}$ altına düşen hastalarda erken gebelik kayıplarının LH seviyesi normal olan hastalara göre 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle LH değeri $0,07-0,5$ IU/L arasında olan kadınlara eksojen LH uygulamasının faydalı olduğu iddia edilmiş fakat bununla ilgili geniş prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (156, 164).

Foliküler faz ciddi LH supresyonu ise estradiol konsantrasyon düşüklüklerine ve oosit kalitesi bozukluklarına da neden olmaktadır. Bazı normogonadotropik hastalarda GnRH analogu ile ciddi boyutta down regüle LH konsantrasyonları gerçekleştiğinde olgularda follikülogenez başarısı açısından LH desteğinden istifade edilmelidir (151, 153, 154). Bizim çalışmamızda da, hastaların 7. gün E_2 ortalamaları Grup 1 de $788\pm 438,2$ pg/ml, Grup 2 de $166,4\pm 88,1$ pg/ml, Grup 3 de $178,5\pm 77,7$ pg/ml dir. Hastaların hCG günü E_2 ortalamaları Grup 1 de $2975\pm 1354,4$ pg/ml, Grup 2 de $1576,2\pm 1007$ pg/ml, Grup 3 de $1329,2\pm 635$ pg/ml dir. Grup 2 ve 3 de 7. gün E_2 ve hCG günü E_2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, Grup 1 de 7. gün E_2 ve hCG günü E_2 değerleri Grup 2 ve 3'e göre yüksek olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Grup 2 ve 3 de 7. gün

LH düzeyleri Grup 1' e göre anlamlı olarak daha suprese olması E₂ değerlerinin düşüklüğünü açıklayabilir.

Pratik uygulamada over follikül çaplarının 9-10 mm olduğu zaman granüloza hücrelerinde LH' a cevap verir özellikler oluşmaktadır. Bu nedenle ovaryan stimülasyon sikluslarında özellikle midfolliküler faza FSH etkisi ile gelmiş ve erken dominansını kazanmış olan 9-10 mm folliküle FSH+LH aktivitesi kazandırıldığında follikülün iyi bir E₂ ortamı içinde geç dominansını kazanarak matür follikül hale geleceği düşünülmektedir (149, 152).

Bazı çalışmalarda r-LH geç follükler fazda, dominant follikül 14mm çapa ulaştığında 75IU/L dozunda verilmiş, elde edilen oosit ve embriyosayısı açısından anlamlı fark saptanmazken, hCG enjeksiyonu günü E₂ düzeyleri rLH grubunda daha yüksek bulunmuştur (165, 166).

Matorras ve ark. (167) 35-39 yaş arasında ICSI planlanan GnRH analogu ile long protokol KOH uygulanan hastalara midfolliküler LH eklemenin faydasını araştırmıştır. 63 hastaya stimülasyonun 6. Gününde rFSH' a rLH eklenmiştir. 68 hasta ise stimülasyona rFSH ile devam edilmiştir. r-LH eklenen grupta implantasyon oranları (%17,4) ve siklus başına canlı doğum oranlarının (%19) anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (p<0.05).

Kovacs ve ark. GnRH agonisti ile down regülasyon yapılan seçilmemiş normoresponder hastalara erken follükler fazda LH eklenmesinin IVF sonuçları üzerine etkisini araştırmıştır. Sonuçta günlük 75IU/L r-LH' ın stimülasyon cevabında düzelme sağlamadığı gözlenmiştir.

Yapılan son çalışmaların sonucuna göre stimülasyona LH eklenmesi özellikle 3 hasta grubunda gerekli gibi görünmektedir. İlk olarak ileri kadın yaşı (≥ 35 yaş), r-FSH' a anormal cevap veren hastalar ve GnRH antagonist protokol uygulanan kötü ovaryen yanıtı hasta grubunda ovaryan stimülasyona LH eklemenin faydalı olabileceği düşünülmüştür (155).

Placido ve ark. (168) 260 normogonadotropik GnRH analogu ile long protokol KOH uygulanan hastalarda r-FSH'a suboptimal yanıt verenlerde r-LH eklenmesi, r-FSH doz artırılması (Step-Up Protokol) karşılaştırılmış. 260 normogonadotropik hastanın 130'u 225 r-FSH'a normal yanıt vermiş ve aynı doz ile stimülasyon tamamlanmıştır. 130 hasta ise stimülasyonun r-FSH'a suboptimal cevap veren hasta grubu seçilmiş ve ilk gruba alınan 65 hastaya 150 IU rLH eklenmiş, diğer gruptaki 65 hastanın ise r-FSH dozu 150 IU artırılmıştır. Stimülasyona normal cevap veren grupta kumulus oosit kompleks sayısı diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. r-LH eklenen grupta matür oosit sayısı r-FSH dozu artırılan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kümülatif gebelik oranları r-FSH dozu artırılan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuçta rFSH ile stimülasyona

suboptimal cevap veren hastalara r-LH eklenmesinin r-FSH doz artırılmasına göre daha etkin olduğu düşünülmüştür.

Bizim araştırmamızda, rLH eklenen grupta (Grup 2) transfer sonrası 12 gün sonra bakılan hCG değeri pozitif olanlar %57,8 [Kontrol grubu (Grup 1) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)] ve rFSH doz artırılan grupta (Grup 3) ise %32,4'dür. Grup 1 de Grup 3'e göre hCG pozitiflik oranı çok yüksektir ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0.01$). Grup 2'de de hCG pozitiflik oranı Grup 3'e göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Klinik gebelik oranları kontrol grubunda %52,9, Grup 2 de %42,2, Grup 3 de %23,5 dir. Devam eden gebelik oranları Grup 1 de %49, Grup 2 de %37,8, Grup 3 de %23,5 olarak bulundu. Grup 3 diğer gruplara göre daha düşük klinik ve devam eden gebelik oranlarına sahiptir, kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.01$). Fakat Grup 2'nin kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup 2'nin klinik ve devam eden gebelik oranları Grup 3'e göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). rFSH' a suboptimal cevap veren hastalara rLH eklemenin rFSH dozunu yükseltmeye göre implantasyon, hCG pozitifliği, klinik ve devam eden gebelik oranları açısından faydalı olduğu düşünülebilmektedir.

Franco ve ark. (169) ovulatuvar disfonksiyonu olmayan, 40 yaş altı ve ilk IVF denemesi olan GnRH analogu ile long protokol KOH uygulanan 244 hastadan bir gruba tek başına 150-225IU r-FSH ile stimülasyon, diğer gruba ise 150-225IU r-FSH ve 75 IU r-LH ile stimülasyon başlanmış olup 10mm üzerinde bir yada daha fazla follikül olduğunda r-LH 150 IU yükseltilmiştir. Sonuçta kümülatif implantasyon (taze ve thawed embriyo transferi) oranları r-LH grubunda %20,6 diğer grupta ise %14,7 olup anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). r-LH grubunda toplanan oosit sayısı $10,9\pm 5,9$, MII oosit sayısı $8,5\pm 4,6$ ve fertilizasyon oranı %71,1 olup r-LH eklenmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İki grup arasında diğer klinik ve labarotuar sonuçları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak stimülasyonun başında r-LH eklenmiştir ve seçilmemiş gruba eklenmiştir. Bizim araştırmamızda, toplanan oosit sayısı Grup 1 de $10,8\pm 4$, Grup 2 de $6,6\pm 3,4$, Grup 3 de $6,4\pm 3,3$, MII oosit sayısı Grup 1 de $8,9\pm 3,3$, Grup 2 de $5,5\pm 2,8$, Grup 3 de $5,5\pm 3$ olarak hesaplanmıştır. Grup 2 ve 3 arasında oosit ve MII oosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Grup 1 de ise oosit ve MII oosit sayısı hem Grup 1 hem Grup 2 den fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Çalışmamızda hasta grubu iyi ovaryan yanıt vermeyen populasyon olması sebebi ile oosit ve MII oosit sayıları Grup 2 ve 3 de çalışmalara göre daha az bulunmuştur. r-LH

eklemenin seçilmiş hasta grubumuzda oosit ve MII oosit sayısına faydası olmadığı gözlenmiştir.

Humaidan ve ark. (170) çalışmasında, normogonadotropik GnRH analogu ile down regülasyon ve r-FSH ile stimülasyon yapılan 231 hastanın 116' sına stimülasyon 8. Günü r-LH eklemiş ve sadece r-FSH kullanılan grup ile karşılaştırmıştır. Grupları 8. Gün LH konsantrasyonlarına ve 35 altı-üstü olarak alt gruplara ayırarak değerlendirmiştir. Eksojen LH' nun over cevabına ve gebelik sonuçlarına anlamlı etkisi görülmemiştir. Fakat 35 yaş üzeri kadınlarda toplam kullanılan r-FSH dozu 35 yaş üzeri rLH eklenmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Yine 35 yaş üzeri kadınlarda implantasyon oranları %36,4 olup diğer gruplara göre yüksek, istatistiksel olarak da anlamlıdır. rLH eklenen grupta stimülasyonun 8. Günü LH düzeyi $>1,99IU/L$ olanlarda implantasyon oranları %37 olup, r-LH eklenmeyen gruba (8. Günü LH düzeyi $>1,99IU/L$ olanlarda) göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda ise Grup 2 ve 3 de kullanılan r-FSH dozu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). r-LH eklenen grupta implantasyon oranları %36,8 olup kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

Mars ve ark. (171)' nin multisentrik çalışmasına erkek faktörü nedeni ile ICSI planlanan ve long agonist protokol uygulanan 431 hasta dahil edilmiştir. 212 hastaya stimülasyonun 6. Günü 150IU/L r-LH eklenmiştir ve tek başına r-FSH kullanan grup ile karşılaştırılmıştır. 35 yaş altındaki kadınlarda laboratuvar ve klinik sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Fakat ilk IVF siklusu olan 35 yaş üzeri kadınlarda r-LH eklenen grupta klinik gebelik oranları %45,8 olup anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$).

Andersen ve ark. (172) multisentrik çalışmasında GnRH analogu ile down regülasyon uygulanan 526 rFSH (35 yaş altına 150IU/L, 35 yaş üstüne 225IU/L) ile KOH' başlanmış, hastalardan 265'ne stimülasyonun 6. günü r-LH (35 yaş altına 75IU/L, 35 yaş üstüne 150IU/L) eklenmiştir. Gruplar arasında laboratuvar ve klinik sonuçlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Lisi ve ark (173) çalışmasında, seçilmemiş hastaları sadece r-FSH, r-FSH+37IU/L r-LH, r-FSH+75IU/L r-LH olmak üzere gruplara ayırmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. r-LH eklenen gruplarda kullanılan toplam r-FSH dozunun anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$). hCG günü E_2 değerleri r-LH eklenen gruplarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). r-LH grubunda grade 1 ve 2 embriyo insidansı r-FSH grubuna göre yüksek bulunmuştur. r-FSH' a r-LH eklenmesi ile implantasyon, klinik gebelik ve doğum oranlarının insidansında artma olduğu gözlenmiştir. Fakat anlamlı fark gözlenmemiştir.

Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak seçilmemiş infertil gruplara r-LH verilmiştir. Biz araştırmamızı, seçilmemiş infertil bir populasyon veya yaşa göre seçilmiş bir populasyonda yapmadık. 35 yaş üzeri bayanların ovaryan stimülasyona cevabı 35 yaş altı bayanlar göre suboptimal veya kötü olduğu bilinen bir gerçektir. Fakat 35 yaş altı infertil bayanlarda da ovaryan stimülasyona suboptimal cevap veren bir grup mevcuttur. Biz bu çalışmamızda 23-39 yaş arası ovaryan stimülasyona suboptimal cevap alınan rLH eklenmenin gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarını ovaryan stimülasyona normal cevap veren gruba benzer olacak şekilde düzelttiği gözlenmiştir.

Foliküler fazda yüksek serum LH seviyeleri oositlerin erken atrezisine neden olarak fertilitiyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. GnRH analog sikluslarında ise fazla suprese olan LH seviyelerinin de IVF sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. LH eşik değeri kaç olmalı? ovulasyon LH klinik kullanımı nasıl olmalı? Hangi durumlarda r-LH stimülasyona eklenmeli? gibi çeşitli sorulara cevap aranmaya başlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda tedaviye 75IU/L rLH eklenmesinin sadece r-FSH kullanan hastalara göre daha fazla sayıda follikül geliştiği gösterilmiştir (165, 174).

Placido ve ark. (175) normogonadotropik GnRH analogu ile long protokol r-FSH ile KOH uygulanan, stimülasyonun 8. Günü iyi cevap vermediği düşünülen hastaların bir grubuna 75 IU/L r-LH diğer gruba ise 150 IU/L r-LH eklenmiş ve r-FSH' a normal yanıt veren hastalarla karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak stimülasyonun 8. Günü iyi cevap vermediği düşünülen hastalara günlük r-FSH' a 150IU/L r-LH eklemenin yararlı olacağı gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda seçtiğimiz gruba 75IU/L r-LH ekleyerek r-FSH doz artırılan gruba göre gebelik ve implantasyon oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu gözlemledik.

FSH+LH kombinasyonundan oluşan menotropinlerin içeriğindeki LH, FSH ile aynı konsatrasyonda tutulmuştur. Fakat eksojen FSH uygulandıktan 24 saat sonra bile serumda saptanabilirken LH' in yarı ömrü FSH' ninkinden daha kısadır. LH bu süre içerisinde serumdan temizlenir. Bu mekanizmalar çerçevesinde endojen olarak yükselmiş LH düzeyi bulunan olgularda bile menotropinlerin uygulanması süresince LH düzeylerinin sabit kalması veya düşmesi beklenir. Son zamanlar ovulasyon induksiyonuna r-LH veya HMG eklenmesinin karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır.

Palomares ve ark. (176) long protokol KOH uygulanan 38 yaş üzeri 94 hastaya bir gruba 225IU/L r-FSH+75IU/L HMG diğer gruba ise 300IU/L r-FSH+75IU/L r-LH ile stümülasyona başlanmış, HMG ve r-LH 5 gün verilmiştir. r-LH MII oosit sayısı HMG

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gebelik oranları (Pozitif hCG) r-LH grubunda %47,1 olup HMG grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sönmezer ve ark. (177) çalışmasında ilk IVF sikluslarında suboptimal ovaryen cevap veren hastalara ikinci sikluslarında GnRH analogu ile down regülasyon uygulandı, ilk gruba r-FSH' a stimülasyonun 1. Günü, ikinci gruba stimülasyonun 5-6. Günü HMG eklenmiştir. HMG eklenen gruplar 75IU/L ve 150IU/L eklenenler olarak bir alt gruba ayrılmıştır. Stimülasyonun 5-6. Gününde 75IU/L HMG eklenen grupta gebelik oranlarının %42,9 olup yüksek olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Farraretti ve ark. (178) GnRH analogu ile down regülasyon, r-FSH ile KOH uygulanan 180 hastanın 50'si r-FSH' a normal yanıt verip kontrol grubu olarak alınmıştır. r-FSH' a iyi cevap vermeyen hastalara siklusun 7-10 günlerinde bir grubun r-FSH dozu yükseltilmiş, bir gruba r-LH eklenmiş, diğer gruba ise HMG eklenmiştir. r-LH eklenen grupta implantasyon (%36,8) ve gebelik oranları (%54) r-FSH doz artırılan ve HMG eklenen gruba göre anlamlı olarak yüksek ve kontrol grubu ile arasında anlamlı fark yoktur. Kontrol grubu ve r-LH eklenen grupta canlı doğum oranları r-FSH doz artırılan ve HMG eklenen gruba göre 2 kat daha fazla bulunmuştur.

IVF uygulamalarında r-LH kullanımının değerlendirildiği 14 randomize kontrollu çalışma ve 2612 hastayı içeren meta-analizde tedaviye r-LH eklenmesinin klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını anlamlı şekilde etkilemediği sonucuna varılırken kötü over yanıtı hastalarda r-LH eklenmenin etkinliği yönünden geniş randomize kontrollu çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (179).

6. SONUÇ

Biz çalışmamızda GnRH agonisti ile down regülasyon sonrası r-FSH ile ovulasyon indüksiyonuna normal yanıt vereceğini düşündüğümüz fakat suboptimal cevap veren hastalara

sıklıkla kullanılan r-FSH dozunu artırmak yerine rLH eklemenin daha faydalı olacağını düşünerek IVF sonuçlarını değerlendirdik.

Suboptimal cevap veren grupta (Grup 2 ve3) normal over yanıtı alınan gruba göre 7.gün LH düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum ovulasyon indüksiyonuna istenilen cevap alınamaması durumunda r-LH eklenmesinin gerekliliğine işaret edebilir.

Suboptimal cevap veren grupta (Grup 2 ve3) 7.gün ve hCG günü E₂ değerleri, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı normal over yanıtı alınan gruba göre anlamlı olarak düşüktür. Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı fark bulunmamaktadır.

İmplantasyon oranları Grup 1 ve 2 de grup 3' e göre yüksek bulunmuştur. Gebelik (hCG pozitifliği), klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından ovulasyon indüksiyonuna suboptimal cevap vermesine rağmen r-LH eklenen grup ile normal over yanıtı alınan kontrolü grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. rFSH doz artırılan grup ile kontrol grubu arasında gebelik (hCG pozitifliği), klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından anlamlı fark mevcuttur. rLH eklenen grup ile rFSH doz artırılan grup arasında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından rLH grubunda oranlar daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark yoktur, gebelik ve implantasyon oranları (hCG pozitifliği) rLH grubunda anlamlı olarak yüksektir.

Sonuç olarak GnRH agonist ile long protokol IVF sikluslarında rFSH ile ovulasyon indüksiyonuna beklenmedik şekilde suboptimal over cevabı alınanlarda rLH eklenmesi sonuçları düzeltmede seçenek olarak kullanılabilir. Fakat etkinliğini kanıtlamak adına geniş prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: İn-vitro fertilizasyon tedavisine alınan ve GnRH analogu ile long protokol uygulanan KOH sikluslarında rFSH'a suboptimal cevap veren hastalarda, rLH eklenmesinin

IVF sonuçlarını kontrol grubu ve rFSH dozu artırılan grubla karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2009-30.04.2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesine infertilite nedeniyle başvuran, GnRH analogu ve r-FSH ile long protokol KOH uygulanan, ICSI-ET yapılması planlanan, 137 hasta dahil edilmiştir. Stimülasyona normal cevap veren 52 hasta kontrol grubu (Grup 1) kabul edildi. Stimülasyonun 7. gününde transvajinal ultrasonografide 6-10mm arasında en az altı follikül varsa fakat 10mm üzerinde follikül yoksa E₂ düzeyi 250 pg/ml' nin altında ise hastaların stimülasyona suboptimal cevap verdikleri düşünüldü ve iki gruba ayrıldı. Grup 2 (n=50)' e 75IU/L rLH, Grup 3 (n=35)' ye ise 75IU/L rFSH eklendi. Gruplar arasında IVF sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve IVF endikasyonları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. İmplantasyon oranları r-FSH dozu artırılan grupta düşük bulunmuştur. Gebelik (hCG pozitifliği), klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından ovulasyon indüksiyonuna suboptimal cevap vermesine rağmen r-LH eklenen grubun sonuçları kontrol grubu ile benzerdir. rFSH doz artırılan grupta, gebelik (hCG pozitifliği), klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. rLH eklenen grup ile rFSH doz artırılan grup arasında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından, rLH grubunda oranlar daha yüksek olmasına karşın anlamlı fark yoktur, gebelik ve implantasyon oranları (hCG pozitifliği) rLH grubunda r-FSH doz artırılan gruba göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç: GnRH agonist ile long protokol IVF sikluslarında rFSH ile ovulasyon indüksiyonuna beklenmedik şekilde suboptimal over cevabı alınanlarda rLH eklenmesi sonuçları düzeltmede seçenek olarak kullanılabilir. Fakat etkinliğini kanıtlamak adına geniş prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ICSI, GnRH Agonist Long Protokol, Suboptimal Over Yanıtı, rLH.

8. ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate patients who had In-vitro fertilization treatment and who had COH cycles applying long protocol with GnRH analogue with suboptimal response to the

rFSH. We evaluated and compared the addition of rLH, increasing the dose of rFSH and the control groups regarding the results of IVF in these patients.

Materials and Methods: Between 01.01.2009-30.04.2011, 137 patients presented with infertility to the unit of Assisted Reproduction Techniques- of the Department of Obstetrics and Gynecology- Meram Medical Faculty- Selcuk University and were planned for ICSI-ET (intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer) with normal ovarian function, who had long protocol of GnRH analogue and COH with rFSH were included in the study. 52 patients were considered responsive to stimulation and composed the normal control group (Group 1). On the 7th day of stimulation transvaginal ultrasonography was carried out. Patients who had at least 6 follicles about 6-10mm but had no follicle above 10mm and E2 level of <250 pg / ml were considered to have suboptimal response to stimulation and were divided into two groups. For Group 2 (n = 50), 75IU / L rLH was added to the treatment, for Group 3 (n = 35), 75IU / L of rFSH was added to the treatment. IVF results were compared between the groups.

Results: There was no significant difference in indications for IVF, demographic characteristics, and laboratory findings among the groups. Implantation rates were low in the group with increased dose of r-FSH. Pregnancy (hCG positivity), clinical pregnancy, and ongoing pregnancy rates in the group with r-LH addition were similar to the control group; inspite of suboptimal response to ovulation induction. The pregnancy (positive hCG), clinical pregnancy, and ongoing pregnancy rates were significantly lower in the group with increased dose of rFSH compared to the control group. When the group rLH addition was compared to the group of increased rFSH dose, regarding clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates, higher rates were noticed in rLH addition group, but there was no statistically significant difference. The pregnancy and implantation rates (positive HCG) were higher in rLH additoion group than those of increased r-FSH dose.

Conclusion: When we encounter unexpectedly results in IVF cycles with ovulation induction with rFSH and GnRH agonist long protocol; the addition of rLH is an option for improving the suboptimal ovarian response. However, large prospective randomized controlled studies are needed to prove effectiveness.

Keywords: ICSI, GnRH Agonist Long Protocol, Suboptimal Ovarian Response, rLH.

9. KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7 th Edition, 2007: 470-491,1177-1205.
2. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 83(129: 4177-4188).
3. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women, Fertil Steril 1957; 8: 89.
4. Guttmacher AF, Factors affecting normal expectancy of conception, JAMA 1956; 161:855.
5. American Society for Reproductive Medicine, Optimal evaluation of the infertile female. A practice committee report, Birmingham, AL, 2000.
6. Brugo-Olmeda S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. Reprod Biomed Online 2001; 2 (1): 41-53.
7. Balassch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterin insemination for unexplained infertility. Reprod Biomed Online 2004; 9 (6):664-72.
8. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controled study of implanting capacity and survival of individual embryos after invitro fertilization. Fertil Steril 1996;65: 783.
9. Taponen S, Ahonkaillo S, Martikainen H, et al. Prevelance of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligo-menorrhoea and / or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study, Hum. Reprod. 2004; 18:789.
10. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AN. Embryo quality and developmental potential compromised by age, Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:169.
11. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2001 assisted reproductive technology succes rates, Centers for disease Control and Prevention, Atlanta GA, 2003.
12. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. BMJ. 2003; 6:546.
13. The ASHRE Capri VVorkshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Human Reproduction 2000; 15(3): 723-732.
14. Rowland GF, Forsey T, Moss TR, et al. Failure of invitro fertilization and embryo replacement following infection with clamylia trachomatous. J In Vitro Fert Embryo Transfer 1985; 2:151.

15. Licciardo F, Grifo JA, Rosenwaks Z, et al: Relation between antibodies to chlamydia trachomatis and spontaneous abortion following in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992; 9:207.
16. Pritts EA. Fibroids and Infertility: a systematic review of the evidence, *Obstet Gynecol Survey* 2001; 56:483.
17. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on infertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002; 17:1424..
18. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Investigation of the infertile couple. In Speroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility*, 5th edition Baltimore: Williams and Wilkins,1994. pp 816.
19. Seifer DB, Lambert-Messerlain G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-114.
20. Baramki TA: Hysterosalpingography. *Fertil Steril* 2005; 83:1595.
21. Alataş C, Aksoy E, Akarsu C, et al. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography. *Hum Reprod* 1997; 12:487.
22. Yucebilgin MS, Aktan E, Bozkurt K, et al. Comparison of hydrosalpingography and diagnostic hysteroscopy in evaluation of infertile patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2004; 31:56.
23. Gomel V, Taylor PJ. Diagnostic laparoscopy in infertility. In Key WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR. *Infertility evaluation treatment.* 330-348. W.B. Saunders,1995.
24. Gurgan T, Urman B, Yaralı H, Duran HE. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using flare –up protocol. *Fertil Steril* 1997; 68:483.
25. Muasher SE, Oehninger S, Simonetti S, et al. The value of basal and or stimulated serum gonadotrophin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1998; 50:298.
26. Scott JR RT, Hoffman GE. Prognostic assesment of ovarian reserve, *Fertil Steril* 1995; 63:1.
27. Barrosso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome, *J Assist Reprod Genet* 2001;18: 499.

28. Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, et al. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:566.
29. Kwee J, Elting MW, Schats R, et al. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2003; 18; 1422.
30. Smotrich DB, Widra Ea, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman LJ, Prognostic value of day 3 estradiol on invitro fertilization outcome, *Fertil Steril* 1995; 64:1136.
31. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z, Day 3 estradiol serum concentration as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1995; 64:991.
32. Fıçıcıoğlu C, Kutlu T, Demirbaşoğlu S, Mulayim B. The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:287.
33. Jasso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular antimüllerian hormone: history genetics, regulation and clinical applications. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211:37-41.
34. Picard J.Y, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol.* 1984;34(1):23-29.
35. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.* 2001; 22(5): 657-674.
36. Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN, Antimüllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005; 45:20-4.
37. Fıçıcıoğlu C, Kutlu T, Bağlam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006; 85:592-6.
38. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikkh E, Racowsky C. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* 2003; 80:111.
39. Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A, et al. Simultaneous evaluation of basal folliclestimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotrophin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70:227.

40. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, et al. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting poor responders in in- vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1607-1611.
41. Kaya E, Yılmaz B. Over rezervinin değerlendirilmesi. Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L. A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri. 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2009: 21-29.
42. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-510.
43. Frattarelli JL, Lauria –Costa DF, Miller BT, et al: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*, 2000; 74:512.
44. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon induksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
45. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
46. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Jan;13(1):26-33.
47. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6(6): 811-6.
48. World Health Organization, Laboratory Manual for the Examination and processing of human semen, 5th, 2010.
49. Van Steirterghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, Wisanto A, Devroey P. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection, *Hum Reprod* 1993;8:1061.
50. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men, *New Engl J Med* 2001;345: 1388.

51. Shirivastav P, Nadkarni P, Wensvoort S, Craft I. Percutaneous epididymal sperm aspiration for obstructive azospermia *Hum Reprod* 1994;9: 2058.
52. Craft I, Tsigotis M, Simplified recovery, preparation and cryopreservation of testicular spermatozoa, *Hum Reprod* 1995;10:1623.
53. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257.
54. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T. Female partner. In: *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge: Cambridge Press Syndicate of the University of Cambridge; 2000: 40-67.
55. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions and clinical perspectives. *Semin Reprod Med* 2007; 25 (6):445-453.
56. Donaghy M, Lessey BA. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007;25 (6):461-475.
57. Dubuisson JB, Chapron C, Nos Z, Morice P, Aubroit FX, Garnier P. Sterilization reversal: fertility results, *Hum Reprod* 1995;10:1145.
58. Zeyneloglu HB. Hydrosalpinx and assisted reproduction: options and rationale for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:13 (3): 281-6.
59. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2762-9.
60. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al. Treatment dependent and treatment independent pregnancy among women with peritubal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162 (2):354-7.
61. Memarzadeh S, Muse KN, Fox M. Endometriosis. In: Decherney AH, Nathan L, eds. *Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment* 9th edition, 2003: 765-775.
62. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination *Int J Androl* 2002;25: 277.
63. Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. Up to date 2007.
64. Fluker MR, Urman B, Mackinnon M, Barrow SR, Pride SM, Yuen BH. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstet Gynecol* 1994,83 (2) 189-96.

65. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-13.
66. Aboulgar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility an update. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267:177-88.
67. Meldrum DR. Evaluation and preparation of the infertile couple for invitro fertilization. In: Gardner DK. *Invitro fertilization, a practical approach*, 2007.
68. Bates GW, Garza DE, Garza MM, Clinical manifestations of hormonal changes in the menstrual cycle, *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:299.
69. Soules MR, McLachlan RI, Ek M, Dahl KD, Cohen NL, Bremner WJ, Luteal phase deficiency: characterization of reproductive hormones over the menstrual cycle *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:804.
70. Derman S, Adashi EY. Induction of ovulation. *Compr Ther* 1995 ;21:583-9.
71. Macklon NS, Fauser BCJM. Progress in ovarian stimulation. *Ann. d'Endocrinol* 1999; 60: 137-142.
72. De Crespigny L, O'Herlihy C, Robinson H. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139: 636-9.
73. Quagliarello J, Arny M, Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges, *Fertil Steril* 1986;45:334.
74. Cooke ID, Morgan CA, Parry TE, Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women, *J Obstet Gynaecol Br Comm* 1972;79:647.
75. Jones GS, Wentz Ac, The structure and function of the corpus luteum. *Clin Obstet Gynaecol* 1976;3:43.
76. Sperof L, Glass R.H, Kase N.G, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6 th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins,1999:487-522 and 1013-1132.
77. Burges S and Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism *Human Reprod*, 2001, 16: 2525-32.
78. Homburg R, Howles C.M. Low dose FSH treatment in unovulatory infertility with PCOS: Objectives, Results. Effects and Specifications. *Hum Reprod Upd* 1999;5: 493-499.
79. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3821-3824.

80. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR, Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response, *Fertil Steril* 1982;37:168.
81. Clark JH, Markaverich BM, The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review, *Pharmacol Ther* 1982;15:467.
82. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L, Ovulation induction rates with clomiphene citrate, *Obstet Gynecol* 1978;51:265.
83. Dodge ST, Strickler RC, Keller DW, Ovulation induction with low dose of clomiphene citrate, *Obstet Gynecol* 1986;67:638.
84. European practice in Gynaecology and Obstetrics, Ovulation induction, 2002.
85. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation : a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2003;7(5):543-6.
86. Femara patient prescribing information. www.usfemara.com/info/page/prescribing.
87. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004 ;19(11);2474-83.
88. Ben-Rafael Z, Levy T, Schoemaker J. Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone: clinical significance. *Fertil Steril* 1998; 69: 40-49.
89. Boime I, Ben-Menahem D, and Olijve W. Studies of recombinant gonadotropins: intersection of basic science and therapeutics. in: Fauser P, CJM, Rutherford AJ, Strauss JF, Van Steirteghem A. *Molecular Biology in Reproductive Medicine*. Parthenon Publishing, London 1999, pp 147-164.
90. Van Santbrink EJP, Fauser BCJM. Urinary Follicle Stimulating Hormone for Normogonadotropic Clomiphene-Resistant Anovulatory Infertility: Prospective, Randomized Comparison between Low Dose Step-Up and Step-Down Dose Regimens. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3597-3601.
91. Loumaye E, Campbell R, Salat-Boroux J. Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Hum reprod.* 1995; 1: 188-199.
92. Özgünen T. Üreme Fizyolojisi. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. s.101-10.
93. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, et al. The clinical efficacy of low-dose step up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1999; 14:349-353.

94. Whelan III JG, Vlahos NK: The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 883-896.
95. Andoh K, Mizunuma H, Liu X, et al. A comparative study of fixed-dose, stepdown, and low dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 70: 840-846.
96. Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Franks S. A Comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicle stimulating hormone in woman with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991; 55: 56-60.
97. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Saale M, and Franks S. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6:1095-1099.
98. Polson DW, Mason HD, Saldahna MBY, and Franks S. Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 205-212.
99. Polson DW, Mason HD, Kiddy DS. Low-dose follicle-stimulating hormone in the treatment of polycystic ovary syndrome: a comparison of pulsatile subcutaneous with daily intramuscular therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 746-748.
100. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G. et al. Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. *Fertil Steril* 1989;52:553-559.
101. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, et al. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991; 55: 1195-1196.
102. Schipper I, Hop WCJ, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold-window concept examined by different interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle duration rather than magnitude of FSH increase affects follicle development. *Clin Endocrinol Meta* 1997; 83:1292-1298.
103. Cuellar FG. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 55:278;1980.
104. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-13.

105. Tarlatzis BC, Bontis J, Kolibianakis EM, et al. Evaluation of intrauterine insemination with washed spermatozoa from the husband in the treatment of infertility. *Hum Reprod* 1991; 6: 1241.
106. Mortimer D, Templeton AA. Sperm transport in the human female reproductive tract in relation to semen analysis characteristics and time of ovulation. *J Reprod Fertil* 1982; 64: 401.
107. McGovern P, Quagliarello J, Arny M. Relationship of within-patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989; 51: 1019.
108. Hoing LM, Devroey P, Van Steirteghem AC. Treatment of infertility because of oligoasthenoteratospermia by transcervical intrauterine insemination of motile spermatozoa. *Fertil Steril* 1986; 45: 388.
109. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55:457.
110. DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1607.
111. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252.
112. Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Human Reproduction Update* 1998; 4(1): 83-101.
113. Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
114. Daya S, Follicle –stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst rev* .CD000061,2000.
115. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegiani L, Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone *Fertil Steril* 2003;80:390.
116. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R, New look at endometrial echogenicity: objective computer assisted measurements predict

- endometrial receptivity in in vitro fertilization –embryo transfer, *Fertil Steril* 2000;74:274.
117. Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 839-873.
 118. Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, RowePS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 102-125.
 119. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction* 2002; 17(9): 2287-2299.
 120. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarikamis B, Camlibel T, Benhabib M. Clinical pregnancy rates in an IVF program. Use of the flare up protocol after failure with long regimens of GnRH-a *J Reprod Med* 2001;46:485.
 121. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL, High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 65;961:1996.
 122. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael ZA. Comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;1991; 63: 729- 732.
 123. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52:812.
 124. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation, *Hum Reprod Update* 2002;8:279.
 125. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K, Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol, Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175.
 126. Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
 127. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):322-331.
 128. Teresa Wiesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* 2002; 2(3).215-227.
 129. Al-Inany H, Aboulgar M, GnRH antagonists in assisted reproduction: a cochrane review *Hum Reprod* 2002;17:874.

130. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):322-331.
131. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8(3):279-290.
132. Griesinger G, Felferbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation: a treatment regimen of clinician's second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* 2005; 20(9):2373-2375.
133. Ron-El R, Lazrel A, Schachter M, et al. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):318-321.
134. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* 1998; 13(9): 2411-2414.
135. Olivennes F, Belcisch-Allart J, Emperaire JC, et al. Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertility and Sterility* 2000; 73(2):314-320.
136. Muechler EK, Kohler D, Huang KE, Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone. *Int J Fertil* 1981;26:273.
137. Ditkoff Ec, Plumb J, Selick A, Sauer MV, Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers, *J Assist Reprod Genet* 1997;14:145.
138. Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S, Recurrent empty follicle syndrome, *J Assist Reprod Genet* 2003;20:390.
139. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in vitro fertilization, *Hum Reprod* 9: 1759,1994.
140. Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Microinjection. *Manuel on Assisted Reproduction* 2000; 377-87.
141. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK, Embryo transfer techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001;76:863.
142. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994;61: 1068-76.
143. Pritts EA, Atwood AK, Luteal phase support in infertility treatment: a metanalysis of the randomized trials, *Hum Reprod* 2002;17:2287.

144. Mochtar MG Hogerzeil HV, Mol BW, Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal phase support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1996;11:1602.
145. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, devroey P, Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments, *Hum Reprod Update* 2000;6:139.
146. Propst AM, Hill JA, Gingsburg ES, Hurwitz S, Politch J, et al. A randomized study comparing Crinone % 8 and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization embryo transfer cycles, *Fertil Steril* 2001;76,1144.
147. Golan A, Ron-El R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome following DTrp-6 luteinizing hormone releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988,50(6):912-6.
148. Damario M.A, Barmat L, Liu H.C. et al dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing hormone agonists improves in vitro fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod* 1991;12 (II):2359-65.
149. Oral E, Kumbak B. Normal Menstrüel Siklus Folkülojenez-Ovulasyon-Menstrüasyon. Beksaç S ve ark. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite Jinekolojik Onkoloji*. Cilt 1. 1. Baskı Ankara: Öncü Basımevi, 2006.s.78-93.
150. Yeh J, Adashi EY. The ovarian life cycle in Reproductive endocrinology. Yen-Jaffe-Barbieri eds. Fourth edition. USA, WB. Saunders Co. 1999;153-90.
151. Nassa H. Over Stimülasyonu. Beksaç S ve ark. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi&İnfertilite Jinekolojik Onkoloji*. Cilt 1. 1. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2006. s.932-54.
152. Lévy DP, Navarro JM, Schattman GL, Davis OK, Rosenwaks Z. The role of LH in ovarian stimulation: exogenous LH: let's design the future. *Hum Reprod*. 2000 Nov;15(11):2258-65.
153. Recombinant Human LH Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1507-14.
154. Fleming R, Lloyd F, Herbert M, Fenwick J, Griffiths T, Murdoch A. Effects of profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod*. 1998 Jul;13(7):1788-92.
155. Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, Ranieri A, De Placido G. Who needs LH in ovarian stimulation?. *Reprod Biomed Online*. 2011 Feb;22 Suppl 1:S33-41.

156. Bingöl B, Güneş Z. Ovulasyon İndüksiyonunda Luteinizan Hormonun Önemi. T Klin J Gynecol Obst 2004; 14:120-125.
157. Tavmergen E, Göker Tavmergen N. Ovulasyon fiziyojisi. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. S.1437-47.
158. Shoham Z, Mannaerts B, Insler V, Coelingh-Bennink H. Induction of follicular growth using recombinant human follicle-stimulating hormone in two volunteer women with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 1993 Apr;59(4):738-42.
159. Türkçapar F. Kötü Ovaryen Yanıtlı Hastaya Yaklaşım. Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L. A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri. 1. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2009: 77-94.
160. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe GP, et al. Use of recombinant LH in a group of unselected IVF patients. Reprod Biomed Online. 2002 Sep-Oct;5(2):104-8.
161. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. Hum Reprod. 1994 Feb;9(2):188-91.
162. Coppola F, Poti ER, Barusi L, Ferrari B, Salvarani MC, et al. Profound luteinizing hormone suppression induces a deleterious follicular environment during assisted reproduction technology. Fertil Steril. 2003 Feb;79(2):459-60.
163. Fanchin R, Schonauer LM, Mahjoub S, Olivennes F, Taieb J, Frydman R, et al. Residual LH concentration after GnRH agonist administration influence ovarian response to recombinant FSH, embryo quality, and IVF-embryo transfer outcome. Hum Reprod 2001;16:14 –5.
164. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. Hum Reprod. 2000 May;15(5):1003-8.
165. Özkaya O, Şahiner H. Ovulasyon Fiziyojisi Ve Ovulasyon İndüksiyonu. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. S.1447-60.
166. Tarlatzis B, Tavmergen E, Szamatowicz M, Barash A, Amit A, et al. The use of recombinant human LH (lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study. Hum Reprod. 2006 Jan;21(1):90-4.

167. Matorras R, Prieto B, Exposito A, Mendoza R, Crisol L, et al. Mid-follicular LH supplementation in women aged 35-39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2009 Dec;19(6):879-87.
168. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, et al, Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):390-6.
169. Franco JG Jr, Baruffi RL, Oliveira JB, Mauri AL, Petersen CG. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Jun 4;7:58.
170. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Andersen CY. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation. *Hum Reprod*. 2002 Aug;17(8):2016-21.
171. Marrs R, Meldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, et al. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online*. 2004 Feb;8(2):175-82.
172. Nyboeandersen A, Humaidan P, Fried G, Hausken J, Antila L, et al. Nordic LH study group. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. A multicentre, prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod*. 2008 Feb;23(2):427-34.
173. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Caserta D, Lisi R. Evaluation of two doses of recombinant luteinizing hormone supplementation in an unselected group of women undergoing follicular stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):309-15.
174. Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs HS. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril*. 1991 Dec;56(6):1048-53.
175. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Ranieri A, Alviggi E, Wilding M, Varricchio MT, Borrelli AL, Conforti S. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in

- normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 May;60(5):637-43.
176. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Andrés L, Ricciarelli E, Hernández ER. LH improves early follicular recruitment in women over 38 years old. *Reprod Biomed Online*. 2005 Oct;11(4):409-14.
177. Sönmezer M, Iltemir Duvan C, Ozmen B, Taşçi T, Ozkavukçu S, et al. Outcomes after early or midfollicular phase LH supplementation in previous inadequate responders. *Reprod Biomed Online*. 2010 Mar;20(3):350-7.
178. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D'angelo A, Farfalli V. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1521-6.
179. Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jiménez MR, de Larruzea AL, Ganzabal T, Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2008 Mar;89(3):546-53.

11. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. kliniğindeki asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım; Anabilim Dalı Başkanı ve Tez Hocam sayın **Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU'** na ve hocalarım sayın **Prof. Dr. Metin ÇAPAR, Prof. Dr. Ali ACAR, Prof. Dr. Çetin ÇELİK, Doç. Dr. Kazım GEZGİNÇ, Doç. Dr. Harun TOY, Doç. Dr. Osman BALCI, Yrd. Doç. Dr. Suna ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Rengin KARATAYLI'** a

Tezimin hazırlanmasında, düzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen **Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'** ye,

S.Ü.M.T.F. Histoloji ve Embriyoloji A.D. hocalarım sayın **Prof.Dr. Selçuk Duman** ve **Doç.Dr. Murad Aktan'**a, S.Ü.M.T.F. Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesi'nin değerli çalışanlarına,

Tüm çalışma arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve hastane personeline,

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

Destek ve yardımlarını esirgemeyen eşime,

En içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Fatma YAZICI YILMAZ