

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

**Prof.Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**ICSI-ET UYGULANAN PKOS'LU HASTALARDA LUTEAL FAZ ÖSTROJEN  
DESTEĞİNİN GEBELİK VE İMPLANTASYON ORANLARINA ETKİSİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Gülnur ÇİFTÇİ**

**KONYA - 2009**

## KISALTMALAR

BMI	:Body Mass indeksi
CL	:Korpus Luteum
KGO	:Klinik Gebelik Oranı
E2	:Östradiol
ET	:Embriyo Transferi
FSH	:Folikül Stimulan Hormon
GnRH	:Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a	:Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
GnRH-ant	:Gonadotropin Releasing Hormon Antagonistleri
hCG	:Human Koryonik Gonadotropini
HMG	:Human Menopozal Gonadotropini
ICSI	:İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	:İntrauterin İnseminasyon
IVF	:İn Vitro Fertilizasyon
İO	:İmplantasyon Oranı
KOH	:Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon
KS	:Klomifen Sitrata
LH	:Luteinizan Hormon
LF	:Luteal Faz
MPA	:Medroksi Progesteron Asetat
OHSS	:Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
P	:Progesteron
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
GO	:Gebelik Oranı
rFSH	:Rekombinant Follikül Stimulan Hormon
TvUSG	:Transvajinal Ultrasonografi
YÜT	:Yardımcı Üreme Teknikleri

## 1. GİRİŞ

İnfertilite kliniklerine çocuk sahibi olamama şikayeti ile başvuran kadınların %40'ında infertilitenin başlıca nedeni ovulasyon bozukluğudur (1). Anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni (%73) ise, Polikistik over sendromu (PKOS)'dur (2). PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (3).

Oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografide polikistik overler ile karakterize PKOS' nun etyopatogenezi tam olarak bilinmediği için, günümüzde tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Gebelik isteği olan infertil hastaların ideal tedavi şemasında, düşük maliyetli invaziv olmayan tedavi seçenekleri ile başlamak ve cevap alınmazsa invaziv medikal ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olmaktadır (4).

PKOS' lu hastalarda ovulasyon indüksiyonu hâlen önemli bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. Ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek ajan, klomifen sitrat (KS)' tır (5). KS ile hastaların %80' inde ovulasyon, %40' ında gebelik sağlanmaktadır. Fakat hastaların %20-30' unda KS kullanımıyla ovulasyon ve/veya gebelik elde edilemez (6). Bu hasta grubunda gonadotropinler ikinci seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Intrauterin inseminasyonun (IUI) daha çok erkek faktörü ve açıklanamayan infertilitede etkinliği olmasına rağmen, KS'a yanıt vermeyen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanmış PKOS' lu olgularda gebelik oranlarını arttırması nedeniyle önerilmektedir (7). Buna rağmen gebelik elde edilemeyen olgularda IVF önerilmektedir.

PKOS' lu hastaların ovulasyon indüksiyonunda karşılaşılan bir sorun, siklus iptallerine neden olan erken LH piki ve erken ovulasyondur. Özellikle Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyonunda önemli başarısızlık nedenlerinden biri erken LH pikidir.

IVF sikluslarının %20-25'inde prematür LH piki görünmektedir. Prematür luteinizasyon ve oosit maturasyonunu indükleyen bu durum gebelik oranlarını düşürmekte yada siklus iptalleri ile sonuçlanmaktadır (8,9). Bu amaçla Gonadotropin releasing Hormon Analogları (GnRH-a) ve Antagonistleri (GnRH-ant) kullanılmaktadır. Erken LH piklerinin engellenmesi ve embriyoloji laboratuvar tekniklerindeki ilerlemeler ile kaliteli embriyoların

elde edilebilmesinden sonra, embriyonal implantasyon reproduktif başarıyı sınırlayan en önemli basamak olarak ortaya çıkmaktadır.

Natürel siklusların luteal fazında ovulasyonu takiben korpus luteum (CL) oluşur ve progesteron (P) , östradiol (E2) sekrete eder. E2 ve P stimulusu olmadan endometrial reseptivite gebelik ve implantasyon oranlarında düşüşe neden olacak şekilde etkilenir (10). IVF siklusları için pitüiter supresyon yapılan KOH' larda hormonal destek uygulanmadıkça mid luteal fazda E2 ve P düzeyleri düşmekte, bu da gebelik ve implantasyon oranlarının düşmesine neden olmaktadır (11).

IVF çalışmalarının başlangıcından buyana stimüle edilmiş sikluslarda ideal luteal faz desteği hâlâ bir problem olarak görülmektedir. İmplantasyon oranını artıracak luteal faz desteğinin gerçek mekanizması açık değildir. Luteal faz desteği için genellikle human koryonik gonadotropin (hCG), P ve E2 kullanılmaktadır.

Pitüiter down regülasyon sonrası luteal faz (LF) P desteğinin implantasyon oranlarını arttırdığı bilinmektedir ve sıklıkla klinisyenlerce rutin olarak uygulanmaktadır. LF hCG desteği CL'dan E2 ve P salgılanmasını sağlayarak etki etmektedir. Bununla birlikte hayati risk oluşturabilecek tromboembolizm riskinin artışı ile ilişkili olan Ovarian hiperstimüsyon sendromu (OHSS) için çok iyi bilinen bir tetikleyicidir, ve OHSS gelişim riskini çok artırmaktadır.

E2 gelişen folliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmekte, embriyonal implantasyon için esansiyel olan endometrial proliferasyonu sağlamaktadır. E2'nin endometriumu implantasyona hazırlaması dahil luteal fazdaki rolü hâlâ anlaşılammıştır. LF boyunca endometrial reseptivite temel olarak P ile ilişkili olsa da, yapılan çalışmalarda endometriyumun steroid düzeylerinde ve E2/P oranındaki değişmelere hassas olduğu, normal altı midluteal E2 düzeyinin endometrial maturasyonu geciktirdiği ve endometrial reseptiviteyi azalttığı gösterilmiştir (12,13). Yine LF E2' nin P reseptör konsantrasyonunu modüle ettiği ve P'a cevabı tamamladığı gösterilmiştir (14,15).

Literatüre baktığımızda LF E2 desteği ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bu konu ile ilgili klinisyenler arasında henüz bir konsensus oluşmamıştır. Daha geniş, iyi dizayn edilmiş çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla luteal faz E2 desteğinin rolünün ve uygulanacak doz, kullanım yolu açısından optimal rejimin belirlenmesi gerekmektedir.

Biz bu çalışmayla uzun protokol GnRH analogları ile pitüiter supresyon yapılan ICSI-ET uygulanan PKOS' lu hastalarda luteal faz E2 desteğinin gebelik ve implantasyon

oranlarına olan etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi ve Özel Selçuklu Hastanesi İnfertilite kliniklerinde 2008-2009 yılları arasında prospektif ve kontrollü olarak yapıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kronik anovulasyonun %80 nedeni olan Polikistik Over Sendromu (PKOS) ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (1).

İlk biokimyasal bozukluk, 1950'lerin ortalarında üriner LH da artış olarak bildirilmiştir. Hemen arkasından artmış androjen üretimi sendromun kardinal bulgusu olarak bildirildi (1,16). Periferik aromatzasyon nedeniyle, Östron (E1) / Östradiol (E2) oranının E1 lehine arttığına dikkat çekildi (1,16). Son olarak bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir (1). Uluslar arası Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1990 yılındaki PKOS konferansında, "modifiye PKOS tanımı" yapılmış olup, bu tanıma göre PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, sendrom tanısının klinik kullanımında Rotterdam kriterleri olarak da bilinen aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (17).

1. Oligo-anovülasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

Üreme dönemindeki kadınlar morfolojik ve hormonal kriterler ile değerlendirildiğinde PKOS prevalansı %6-8 arasındadır (3). Düzenli adet gören kadınların %25' inde ultrasonografik incelemelerinde PKO saptanır (18).

## **Klinik Bulgular**

Hiperandrojenemik kadınların öykülerinde, peripubertal başlayan menstrüel düzensizlik, sıklıkla görülen bulgulardan biridir ve oligo-amenore şeklinde kliniğe yansır. Oligo-amenore görülme oranı %80'ler civarındadır. Buna rağmen %20 hastada düzenli adetler görülebilmektedir. Vakaların %30'unda ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda androstenedion'un artmış periferik aromatisasyonundan dolayı, artmış endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riski mevcuttur (1,18).

PKOS' da hirsutizm %70 oranında görülür. Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin artmış androjen duyarlılığı mevcuttur. Obez kadınlarda bu bulgular daha sık görülür. PKOS' lu hastaların %30' unda kistik akne, %10'unda alopesi görülmektedir. Virilizasyon PKOS' da nadir görülmesine rağmen, varlığında ovarian veya adrenal neoplazmlar, hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) veya eksojen androjen alımı düşünülmelidir (1,19).

PKOS' da %50 oranında android tipte obezite görülür. Android obezitedeki yağ dokusu, metabolik olarak aktiftir. Obez PKOS' lulara genelde insülin yüksekliği, SHBG, GFBP-1 düşüklüğü tespit edilir (1).

PKOS' lu olguların %40-70' inde infertilite problemi mevcuttur. Buradaki primer defekt anovülasyondur. Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, artmış spontan abortus oranı mevcuttur (1,20).

PKOS' da %1 oranında galaktore görülür, hiperprolaktinemiyle beraber seyreden Glukoz intoleransı ile hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk kez 1921'de sakallı, diabetik bir kadın sunulması ile gösterilmiştir. Günümüzde PKO ile insülin rezistansı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu hastalarda akantozis nigrikans da sık görülür. İnsülin direnci daha çok obez PKOS' lulara tespit edilir. Bu hastalarda,40'lı yaşlarda %20-40 oranında tip-2 diabet gelişmektedir (1,8).

## **PKOS' un Patofizyolojisi**

PKOS' un patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel hastalık olarak düşünülebilir. Bu sistemler;

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2- Abartılmış adrenarj
- 3- İntraoveryan faktörler
- 4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 5- Genetik faktörler
- 6- Enzimatik defektler

I) Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon: PKOS olgularında, %35 oranında artmış LH seviyeleri ile kendini gösteren anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Bu artış GnRH puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur.

PKOS' da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu overyan androjenlerdeki artış, LH'nin etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir. Teka hücreleri, granüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatzasyonla östron ve östradiole dönüştürülürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti, teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovuluar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E2, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını artırarak LH' ın pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan Hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir (1,8,21).

II) Abartılı Adrenaj: PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası Adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu abartılı andrenarjik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17, 20 liyaz ve



17 hidroksilaz aktiviteleri artarak androjenlerdeki artış oluşur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini artırırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak LH'nin pulstatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feed-back ile azalır (22).

III) İntraoveryan Faktörler: Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek androjenik seviyede aromataz yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve andostenedion'un (A) periferik dönüşümünden oluşan östron'un (E1) negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS' lulara FSH'nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta, fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi overyan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku, LH uyarımı ile A ve Testosteron (T) sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atrezi indüklenir. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (1).

IV) İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi: Non-obez PKOS' lu kadınların %30'u, obez PKOS' lu kadınların ise %75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (18). İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (16).

PKOS' daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu hastalarda beta hücre defekti de görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (23).

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır (22). İnsülin, overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overyan gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-I reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1, LH reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'nin bağlanma kapasitesini artırır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir. IGFBP-1 IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılıyarak IGF-1' in LH ile

birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesi artarak, overyan androjen salımını artır (1,16).

İnsülin karaciğerden Seks Hormon Bağlayan Globulin (SHBG) ve IGFBP-1' in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur(1 ).

PKOS' lu hastaların yaklaşık %50'si obezdir. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS' daki obezite android tipte obezitedir. Bu tip obesitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) görülme sıklığı ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve E2 düzeylerinde artışa neden olmaktadır (1,19,23).

Zayıf PKOS' lulara serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (19).

V) Genetik faktörler: PKOS' da ailesel geçiş de düşünülmektedir. Bir çalışmada Human lökosit Antijen (HLA) Drw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (24). Başka bir çalışmada ise PKOS' un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (25).

Anormal Granüloza hücreleri: Yapılan bir çalışmada, PKOS olgularının folikülleri yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (26).

VI) Enzimatik Defektler: İnsan overyan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda, androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450c17 alfa enzim sisteminde intrensek bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (27).

### **PKOS' da Over Histopatolojisi:**

Polikistik over, makroskobik olarak normal over büyüklüğünün 2-5 katı kadardır. Gros olarak beyaz bir kapsülle çevrilidir. Aynı sayıda primordial follükül vardır, ancak gelişen ve atreziye giden follükül sayısı iki kat artmıştır. Mikroskopide yüzeyel korteks, fibrotik ve

hiposelülerdir, ve damarları içerir. Küçük atrofik foliküllere ilaveten, artmış sayıda luteinize teka interna içeren folliküller de vardır. En dıştaki tunica kalınlığı %50, kortikal stroma 1/3 kat, subkortikal stroma 5 kat artmıştır. Stromadaki artış, hem teka hücre hiperplazisine hem de aşırı follikül atrezisine bağlıdır. Over hilus hücre toplulukları normalden 4 kat fazladır.

Hipertekozis terimi; over stromasında dağınık şekilde yerleşmiş, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları olduğunu kastetmektedir. Polikistik overlerin histolojik bulgularının aynısı ile karakterizedir. Hipertekozisin de sürekli anovulasyon olayının bir sonucu olduğu, ancak bu olayın hipertekoziste daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. İnsüline karşı olan direnç hipertekozis derecesiyle ilişkilidir.

### **PKOS' da Hormonal ve Spesifik Testler:**

Polikistik overleri olan kadınlar klinik olarak heterojen bir görünümde ise de, biyokimyasal kriterler farklı semptom ve bulgularda birleştirici rol oynar. Normal bir sikluskteki hormonal dalgalanmaların aksine sürekli anovulasyon olan PKOS' lu olgularda, gonadotropinler ve seks steroidlerinde bir "sabit hal" olduğu belirlenmiştir. Bu hastalarda östrojen ve androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup, bunlar LH uyarısına bağlıdır. Dolaşımda testosteron (T), andostenedion (A), dehidroepiandosteron (DHA) ve dehidroepiandosteron sülfat (DHEAS), 17 OH progesteron ve E2 düzeyleri yüksektir. T,A ve DHA doğrudan overler tarafından salgılanırken, DHEAS'ın tamamına yakını sürrenal bezden salgılanır. PKOS' lu olguların %50'sinde DHEAS yüksektir. DHEAS yüksek olan bu olguların %50 kadarında, uzun süreli GnRH agonist tedavisi ile DHEAS düzeylerinde azalma sağlanmıştır. Bu da over kaynaklı sabit halin, sekonder olarak sürrenal salgısında da değişikliğe yol açtığını düşündürmektedir (28). PKOS' daki hiperandrojeneminin kaynağı adrenal bez de etkili olmakla beraber esas olarak overlerdir (29). Overdeki androjen biyosentezinde endokrin etkileşimlerin açıklanabilmesine karşın, biyokimyasal temeldeki bozukluklar tam olarak bilinmemektedir.

Normal kadınlarla karşılaştırınca sürekli anovulasyonu olan PKOS' lu olgularda, LH konsantrasyonu daha yüksek, FSH konsantrasyonu ise düşük veya normalin alt sınırındadır. LH miktarında ki artışın yanısıra, biyoaktif LH oranında da artış olması önemlidir. LH pulslarının amplitüd ve frekansı (ve sonuçta LH miktarında artma), hipofizin GnRH uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlanmıştır. Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun GnRH salgısının frekansında artış sonucunda hipofizde kısmi duyarlılık kaybına bağlı olması da mümkündür. Hipofiz ve hipotalamusdaki duyarlılık artışına, östron düzeylerinde yükselmenin neden olduğu düşünülmüş, ama son zamanlarda seks hormonu

bağlayan globulin (SHBG) konsantrasyonunda azalmanın da bu konuda etkin bir faktör olduğu düşünülmektedir. LH düzeyinde yükselme de serbest östradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bir bağlantı gösterir.

SHBG, karaciğerde sentezlenen, üretimi T tarafından baskılanan, E2 ve tiroksin tarafından stimüle edilen bir proteindir. Artmış testosteron ve bazı olgularda hiperinsülineminin karaciğer üzerine etkisi ile PKOS olgularının yaklaşık yarısında SHBG %50 civarında azalmış bulunmaktadır, bu da serbest E2 seviyelerini artırmaktadır. PKOS' da artmış olan total östrojen, periferik dokularda andostenodionun E2' ye çevrilmesine bağlıdır.

FSH düzeyi tam supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folliküller gelişmekte ancak tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon olmamaktadır. Böylece uzun süreler 2-8 mm çapında (bazen 15 mm'ye dek büyüyebilir) çok sayıda follikül kistleri oluşmaktadır. Atrezi sırasında granüloza hücre tabakasında dejenerasyon oluşmamakta, overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir, ve bu teka hücreleri androjen salgılamaya devam etmektedir. Artmış LH düzeyine cevap olarak androjen salgısı hızlanır. Daha sonra kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri ekstraplandüler olarak androjenden östrojene dönüşümü artırır, SHBG sentezini baskılar, sonuçta östrojen düzeyinde yükselmeye neden olur. SHBG'de azalma, serbest testosteronda iki kata yakın bir artışa neden olur. Lokal androjen bloğu sürekli anovulasyon halinin devam etmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Overlerde cerrahi wedge rezeksiyon yapıldıktan sonra ovulatuvar siklusların geri dönmesi, over içindeki androjen etkisinin ovulasyonu engelleyen en önemli faktör olduğunu düşündürmektedir (30).

### **PKOS' da Ultrasonografi**

PKOS' da pelvik ultrasonografi (USG) önemli olmasına karşın tanı için şart olmamaktadır. Reprodüktif yaştaki 257 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada; USG'de %23 oranında PKO görülmüştür. Yine benzer şekilde PKOS' lu hastaların bir kısmında USG'de normal overler görülmüştür. PKOS' da klasik USG görünüm; overler büyümüş, her overde 2-8 mm' lik en az 10 folikül mevcut ve over stroması belirgin şekilde artmıştır (1).

### **PKOS' da Ayırıcı Tanı**

Hastalar hipofiz ve adrenal bez hastalıklarına bağlı menstürel bozukluk ve hirsutizm geliştiği düşünülen olgular, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, akromegali açısından değerlendirilmelidir. 21 hidroksilaz eksikliğinde gelişen, geç başlayan (late onset) konjenital adrenal hiperplazinin ayırımında; kortikotropine 17 alfa hidroksiprogesteron cevabı

ölçülerek ayırım yapılabilir. Hirsutizmi şiddetli olup, kısa sürede gelişen olgularda serum testosteronu 7 nmol/Lt'nin üzerinde ise over veya adrenal bezin androjen salan tümörlerinden şüphelenilmelidir (31).

### **PKOS' da Ovulasyon İndüksiyonu**

PKOS' lu olgulann %40-70'inde infertilite mevcuttur (1). Dolaşımdaki insülin ve androjenin düşürülmesi, tek başına spontan ovulasyonu sağlayabileceğinden, zayıflama tedavisi PKOS' da ilk seçenek olmalıdır. Ağırlıkta %5-7 oranında bir azalma hiperandrojenemiye düzeltmekte, insülin direncini azaltmakta ve spontan ovulasyonu % 70 oranında geri döndürerek, fertilitiyi düzeltmektedir. İdeal zayıflamada amaç, Body Mass İndeksini (BMİ) 27'nin altına indirmektir. PKOS' lu kadınlarda ovulasyon ve gebelik sağlamak için 40 yıla yakın bir sürede, farklı ilaçlar ve tedavi protokolleri geliştirilmiştir.

Birçok PKOS hastasının ovarian disfonksiyonunun patofizyolojisinde insülin direnci önemli bir rol oynamakta ve insülin sensitize edici ajanlar ovulasyon indüksiyonu için kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç metformindir. Metforminin insülin sensitivitesini düzelttiği, LH, total ve free testosteronu azalttığı, FSH ve SHBG düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (32). BMİ'de ise %1-4 oranında azalmaya neden olmaktadır. Tedavi süresi kesin olmamakla birlikte 2-4 ay olarak önerilmektedir. Doz azaltılmasına rağmen geçmeyen bulantı, kusma, ishal veya hasta 3 ay sonunda anovulatuvar kaldığında başka alternatif tedavilere geçilir. Ovulatuvar sikluslar sağlanması halinde tedaviye 6-12 ay devam edilir. Yapılan bir metaanalizde, ovulasyon oranlarını tek başına kullanımda arttırdığı yine KS ile kullanıldığında ise gebelik oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (33). Özellikle obez PKOS hastalarında KS ve metforminin beraber kullanımı gonadotropinlerin yerine ikinci basamak tedavisi olarak da kullanılabilir; hatta son veriler bu tedavinin ilk basamak tedavisi olarak da kullanılabileceğini göstermektedir.

Aromataz inhibitörleri, AS' un E2 ve E3' e dönüşmesini bloke eder. Böylece hipotalamik-hipofizer yolda östrojen miktarını azaltıp gonadotropin salınımını ve follikül uyarımını artırır. Son zamanlarda geliştirilen 3. kuşak aromataz inhibitörlerinden letrozole, yalnızca overyan aromataz enzimini inhibe ederek ovulasyon indüksiyonunda kullanılmaktadır. KS'a dirençli hastalarda 3.-7. günler arası 2,5 mg/gün'lük doz, ovulasyonu arttırır. KS'a alternatif ajan olup, KS ve gonadotropinlerle beraber kullanılabilir.

Kullanımının kolay olması, ucuz, etkin, yan etki açısından güvenilir olması ve sıkı takip gerektirmemesinden dolayı ilk seçilecek ilaç Klomifen Sitrattır (KS) (34). KS'a

yanıtsızlık halinde, KS'la indüksiyon süresini uzatma, KS'a deksametazon ekleme, bromokriptin ekleme, hipofizer desensitizasyon gibi yöntemler denenmesine rağmen, sıklıkla eksojen gonadotropinlere geçiş yapılır. Ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalamayan hastalarda ise Yardımla üreme Teknikleri (YÜT) denenebilir.

### **Klomifen Sitrat'la Ovulasyon İndüksiyonu**

KS ilk kez 1956'da sentez edildi. 1960'da klinik denemelerde kullanıldı. 1967'de Amerika 'da klinik kullanım için onay aldı. Kimyasal adı 2-trietilamin dihidrojen sitrattır. Oral kullanılan nonsteroid bir ilaçtır. Zuklomifen ve enklomifen sitrat olarak iki izomeri mevcuttur. Yapısal olarak östrojene benzediğinden östrojen reseptörlerine uzun süreli bağlanır. KS östrojen reseptörlerine saatler yerine haftalarca bağlandığından, östrojen reseptörlerinde down regülasyon olur. Hipotalamus ve hipofiz dolaşımdaki östrojeni algılayamayacağından, GnRH amplitüdü artmakta, sonuçta hipofizden daha fazla FSH salgılanmaktadır (1).

KS ile tedaviye spontan veya medroksiprogesteron asetat ile başlatılmış adet kanamasının 3-5. günlerinde 50 mg/gün dozunda başlanıp, 5 gün aynı doz verilir. İlk siklusda ovulasyon sağlanamazsa doz 100 mg/gün'e çıkarılır. Cevapsızlık halinde günlük doz 250 mg/gün'e kadar çıkarılabilir. Vakaların %75-80'inde ovulasyon sağlanırken, bunların %35'inde gebelik sağlanabilmektedir. Klomifen sitratla ovulasyon ve/veya gebelik sağlanamaması durumunda KS'la başarısızlıktan bahsedilir. Olguların yaklaşık %20-25'inde klomifen sitrata başarısızlık mevcuttur.

Klomifen sitrata yanıtsızlık; en yüksek dozda KS uygulamasına rağmen, ovulasyon ve/veya gebelik olmamasıdır. KS'a yanıtsızlık 3 şekilde olabilir;

- 1) Tam yanıtsızlık,
- 2) Kısmi yanıtsızlık,
- 3) Ovulasyona rağmen gebelik olmaması.

## **Eksojen Gonadotropinler**

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

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 ampulünde 75 Ü FSH, 75 Ü LH vardır ve intramüsküler (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 İM 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.

FSH oldukça fazla heterojen moleküler yapıya sahiptir. Farklı sialik asit içeriğine göre, yirmi civarında değişik izoformu vardır. Sialik asit miktarı arttıkça FSH reseptörüne afinite azalırken plazma yarı ömrü artar. Gonadotropinlerin İM uygulanımını takiben oluşan depo etki sialik asit içeriğine bağlıdır. Depo etkisi ovulasyon indüksiyonunda görülen multifoliküler gelişim ve OHSS'den sorumlu olabilir. Rekombinant FSH da sialik asit içeriği

azaltılarak depo etkisinden kaçınılmıştır. Eksojen gonadotropinler farklı hasta gruplarında kullanılmaktadır.

- 1 -WHO grup I hastalar (hipogonadotropik amenore)
- 2- WHO grup II hastalar (anovulatuvar PKOS' lu olgular)
- 3- YÜT uygulanan hastalar

Eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulamasında eşik doz-pencere kavramı, mono ve multifoliküler büyümeye neden olan faktörler bilinmelidir. İlk kez 1966 da Townsend ve ark. (35), folikül gelişimini sağlayan FSH dozu ile OHSS ve çoğul gebeliğe neden olan FSH dozu arasındaki farkın çok az olduğunu bildirmiştir. Daha sonra Brown ve ark. (36) eksojen gonadotropin tedavisinde foliküllerin belli bir FSH eşik düzeyi olduğunu, bu dozun altında çok uzun süre indüksiyon yapılsa bile folikül gelişiminin sağlanamadığını bildirdiler. Dozun %10-30 arasında artırılmasıyla eşik dozun aşıldığı, folikül gelişiminin sağlanabildiği ve bu dozun çok üzerine çıkılması halinde ise fazla sayıda folikülün uyarıldığını bildirdiler. Brown'un çalışmalarında FSH eşik dozunun değişik faktörlere bağlı olduğu ve bireysel farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Bu faktörler; endojen FSH salınımı, ilacı uygulama yolu, emilim oranı, dağılım hacmi, eksojen gonadotropinlerin farklılıkları ve şişmanlıktır. Aynı olguda bile farklı sıklularda, farklı eşik dozun olabileceği tespit edilmiştir.

Eşik doz fazla geçilirse bile, eşik doza ulaşıldıktan sonra, bu dozda uzun süre devam edilirse yine birden fazla folikül gelişim sürecine girecek ve sonuçta multifoliküler gelişim ve bunun olumsuz sonuçları ortaya çıkacaktır. Foliküllere eşik seviye üstünde FSH'nın uzun süreli etkisini önlemek için bu aralığın dar tutulması gerekir. Foliküler gelişimin sağlandığı bu aralığa pencere periyodu (Window concept) denir.

## **OVULASYON İNDÜKSİYON PROTOKOLLERİ**

Geleneksel protokol (Konvansiyonel protokol): Eksojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle bu ajanların kullanıma girdiği 1960'lı yıllardan itibaren değişik tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Ovulasyon indüksiyonu, kullanılan ilaç dozu, kan E2 düzeyi ve USG ile kontrol edilmeye çalışılmıştır. Rabau (37) 1967'de basamaklı artım protokolünü önermiş, istenilen cevap alınmadığı zaman ilaç dozunu 1 ampul / gün şeklinde artırmıştır. Daha sonra 5-7 günde bir 1 ampul artırılan



geleneksel protokol çoğu klinikte rutin kullanıma girmiş, ve halen birçok klinikte bu yöntem yüksek komplikasyon oranına rağmen uygulanmaktadır.

Tedaviye spontan veya progesteron (oral medroksiprogesteron asetat-MPA, 10 mg/gün 10 gün) ile indüklenmiş adet 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 E2 ve USG 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. Preovulatuvar matür 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 bakılır. Gebeliği değerlendirmek için ise hCG gününden 14-16 gün sonra, kanda b-hCG bakılır.

Geleneksel protokolda, yüksek doz ekzojen gonadotropin kullanılması nedeniyle komplikasyonlar daha yüksek oranda görülür. Ovulasyon oranları %50-80, kümülatif gebelik oranları % 20-30 arasında değişirken, çoğul gebelik oranı %23-28, OHSS oranı % 10-20'lere varabilmektedir.

Kronik Düşük Doz Basamaklı Artım (Kronik Low Dose Step-Up) protokolü: Polson (38) ilk kez FSH eşik doz, eşik düzey kavramını esas alarak, FSH'yı 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 alınamazsa, 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 MPA" nin 10 mg /gün dozunda 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 tespit 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 protokolda 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, baslangıç dozu 37.5 IU / gün artırılır.

Polson'un (38) alışmasında, özellikle PKOS olgularında, bu protokolle ovulasyon indüksiyonu yapıldığında, gonadotropin formu ve uygulama yolundan bağımsız olarak, monofolikler gelişim oranında artış, çoğul gebelik ve OHSS oranında azalma saptanmıştır. HCG uygulama gününde bakılan kan LH, Progesteron ve E2 düzeylerinin daha düşük olduğu ve aylık gebelik oranlarının arttığı saptanmıştır.

Step-Down (basamaklı azaltım) protokol: Gerek geleneksel gerekse kronik düşük doz step-up protokolde, overyan 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 folikülü gelişmesine neden olabilir.

Normal menstrüel sikluslarda, perimenstrel 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 folikülü sayısında azalma sağlanmaktadır.

Bu gözlemlerle, basamaklı azaltım protokolü ile ovulasyon indüksiyonu iki temel prensibe dayandırılabilir.

1) İndüksiyon başlangıcında uygulanan yüksek doz FSH ile, eşik düzeye kısa sürede ulaşılabilir.

2) Overyan yanıtın gözlenmesini takiben, dozu eşik düzeyin altına indirmekle, gelişen folikülü sayısı azaltılmaya çalışılır.

İntrauterin İnseminasyon: İntrauterin inseminasyon infertilite tedavisinde yıllardır yaygın biçimde kullanılan bir metoddur. İntrauterin inseminasyon (IUI), spermatozoa'nın direkt olarak uterus kavitesine aktarılması demektir. 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 hamilelik oranları elde edilmektedir. Normal koitus sonrası kadın genital yollarında sperm sayısının  $10^5$ - $10^6$  oranında azaldığı belirtilmektedir. İnfertil iftlerde IUI uygulandığında, sadece ovulasyon zamanlaması yapılarak gerçekleştirilen koitlere göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (39). Bu başarı da

ovulasyonun daha iyi zamanlanmış olmasının yanısıra daha fazla spermin oosit yakınına aktarılmasının da rolü olduğu söylenebilir. İntrauterin inseminasyon başarısının over hiperstimülasyonu ile birlikte uygulandığında arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir.

### **Ovulasyon İndüksiyonu Komplikasyonları**

Eksojen gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunda aşağıdaki komplikasyonlar görülebilmektedir.

1- Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu

2- Artmış çoğul gebelik

3- Artmış abortus oranı

4- Persiste kist oluşumu

### **Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)**

OHSS, hayati tehdit edebilen fizyolojik bir komplikasyondur. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan eksojen gonadotropinlere bağlı gelişse de, nadiren klomifen sitrat uygulamasından sonra da görülebilir. Genellikle ovulasyonu tetiklemek için uygulanan hCG'den 3-10 gün sonra abdominal gerginlik, bulantı, kusma ve diyare şikayetleri ile başlar. Tablo ilerlerse letarji, tam bilinç kaybı, anüri ve plevral, peritoneal efüzyona bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Bu klinik tabloya overlerdeki genişleme, kapiller permeabilite artışı, proteinden zengin sıvının ekstrasvasküler alana kaçması sonucu oluşan hemokonsantrasyon, üçüncü boşluklara sıvı kaçışına bağlı gelişen abdominal asit, plevral ve perikardial efüzyon eklenir. Hastalık kendini sınırlayıcı karakterdedir. Genellikle 10-14 gün içinde takiple veya semptomatik tedavi ile düzelir. Eğer gebelik oluşursa hCG seviyesi yükselerek, hastalığın süresini uzatabilir, iyileşme dönemine giren hastalığı tekrar alevlendirebilir veya geç form OHSS'ye neden olabilir. OHSS hafif orta ve şiddetli olmak üzere 3 derecede değerlendirilir (40).

OHSS patofizyolojisinde; ovarian renin-anjiyotensin sistem, sistemik ve lokal inflamatuvar süreçler, sitokinler, histamin, prostaglandinler ve vasküler endotelial growth faktör etkilidir.

OHSS'de belli başlı risk faktörleri ise, genç yaş, düşük vücut ağırlığı, indüksiyon protokolünün tipi, yüksek östrojen düzeyi, hızlı östrojen artışı, stimüle olan folikül sayısı, PKO varlığı, hCG ile luteal destek yapımı ve anamnezinde OHSS olması şeklinde sıralanabilir (40).OHSS'den korunmak için;

1) Siklusu iptal etmek

2) Coasting uygulamak. Agonist tedavisine devam edilse de gonadotropinlere 1-3gün ara verilir. E2 seviyeleri normale dönünce hCG uygulanır. Coasting ile büyük foliküller büyümeye devam ederken, küçük ve orta boyuttaki foliküllerin gelişimi engellenmiş olur. Coasting uygulanan siklusların sadece %20-30'u iptal edilmektedir, ayrıca OHSS riski de azaltılmış olur.

3) Siklusun tamamlanıp oosit toplanması ve fertilizasyon işlemlerinin uygulanması sonrası embriyoların saklanması.

4) Transferin geciktirilip oosit toplanmasından 5 gün sonra bırakılması, bu arada OHSS semptomları takip edilir.

5) Luteal faz desteği için hCG yerine progesteron kullanılabilir.

Hafif ve orta derecede OHSS ayaktan edilebilir. Ağır OHSS mutlaka klinikte yatırılarak takip ve tedavi yapılır.

Çoğul Gebelik: Ekzojen gonodotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik %16-39 oranında görülür. %7' sini üçüz ve üstü gebelikler oluşturur. Kronik düşük doz step-up protokol ve step-down protokol, multifoliküler gelişimi azaltarak, çoğul gebelik oranlarını düşürür.

Abortus: Stimüle edilmiş sikluslarda spontan abortus %15-45 oranında görülmektedir. Nedeni tam olarak anlaşılmasına rağmen, GnRH analogları ile yapılan çalışmalarda, LH yüksekliğinin, oosit kalitesini bozduğu ve abortus oranlarını yükselttiği öne sürülmüştür.

### **GnRH AGONİSTLERİ**

GnRH hipotalamustaki nöronlardan pulstatil olarak salgılanarak hipofizdeki reseptörlere bağlanmakta ve intermittan FSH ve LH salgılanmasına neden olmaktadır. Her iki gonadotropin de sistemik dolaşıma karışarak gamatogenesis ve steroidogenesisi regüle etmektedir. Gonadotropinlerin normal sekresyonları GnRH'nın pulstatil olarak salgılanmasına bağlıdır. Endojen GnRH 10 aminoasitli bir dekaeptittir. Dekapeptitte bulunan aminoasitlerin 6. ve 10. pozisyonda yer değiştirmeleri ile GnRH agonistleri elde edilmiştir. Deneysel ve klinik çalışmalarda tekrarlayan invivo kullanımın gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak gonadotropinlerde flare-up etkisi olarak adlandırılan bir yükselme ve ardından tedavinin asıl amacı olan LH ve FSH sekresyonunda uzamış

supresyona yol açar (41). FSH seviyelerinde daha az olmak üzere LH düzeylerinde ileri derecede bir azalma meydana gelir.

Ovulasyon indüksiyonu esnasında erken LH piki ve erken ovulasyon stimüle edilmiş siklusun iptalini gerektirir. Yine yüksek LH seviyelerinin, özellikle foliküler fazda, ovulasyon indüksiyonuna olumsuz etkileri vardır: Fertilizasyon ve gebelik oranlarında azalma, spontan abort insidansında artma gibi (42). Yani biyoaktif LH seviyelerinde azalma istenilen bir durumdur.

1971 yılında GnRH yapısının ortaya çıkmasından sonra GnRH analogları (GnRH-a) sentezlenmeye başlandı. 1978'de GnRH analoglarının tekrarlayan dozlarda uygulanması ile seks steroidlerinde başlangıçta bir artışı takiben ileri derecede bir düşüş olduğu ve gonadal fonksiyonlarda önemli düzeyde bir azalma olduğu gözlenmiştir.

1980'lerin sonuna doğru özellikle YÜT'deki kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sikluslarında kullanılmak amacıyla GnRH-a'ları piyasaya sürülmüş ve dünyada birçok merkezde rutin KOH rejimleri içinde yerini almıştır. YÜT'de over indüksiyon protokollerinde GnRH-a'nın kullanılmaya başlanmasıyla, klinik sonuçlarda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Siklus iptal oranlarında azalma, klinik gebelik oranlarında artma bunlardan bazılarıdır (43).

GnRH-a klinik kullanıma girmeden önce, IVF programlarında erken LH pikine bağlı siklus iptal oranları %20' ler civarında iken, GnRH-a kullanılmasıyla bu oran %2 civarına inmiştir. Bunu, hipofizdeki gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörlerini down-regüle ve desensitize edip, erken LH pikini önleyerek yapmaktadır. Uzun, kısa ve ultrakısa gibi farklı tedavi protokolleri vardır. Kısa ve ultrakısa protokol uygulamalarında, ilk flare-up etkisinden yararlanır. Kısa protokolda GnRH-a'ya ovulasyon indüksiyonuna başlandığı gün senkron olarak başlanmakta, hCG gününe kadar devam edilmektedir. Bu protokol özellikle düşük cevaplı olgularda kullanılmaktadır. Ultrashort protokolda ise GnRH-a'lar siklusun 2.,3.,4. günleri kullanılmakta ve daha sonra kesilmektedir.

Uzun protokolda ise amaç tam bir hipofizer supresyon sağlamaktır. Almanya'da indüklenen siklusların %70' inden fazlasında uzun protokol tercih edilmektedir (44). Bu prokolde uzun etkili GnRH-a'ları, endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu suprese eder. Böylece eksojen gonadotropin stimülasyonu sırasında gelişebilecek prematür LH yükselişi engellenmiş olur. Bu uygulama sayesinde hastanın uyumunu zorlaştıran sık sık LH ölçümüne gerek kalmadığı gibi, siklusların %20sinin iptaline neden olan prematür lüteinizasyon da engellenmiş olur (45). GnRH-a ile down regülasyondan sonra siklusların sadece <%2 sinden

azında prematür LH yükselmesi izlendiğinden, folliküller yeterince büyüyene kadar stimülasyona devam edilebilir. GnRH agonisti kullanılan çalışmalarda, sadece gonadotropin kullanılanlara oranla yumurta ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (46). Bahsettiğimiz bu long protokol, YÜT için uzun yıllar tercih edilen stimülasyon protokolü olmuştur. Tek dezavantajı, uzun süreli agonist tedavisinin, takip eden eksojen gonadotropin tedavisine yanıtı azaltmasıdır. Dolayısıyla uygun foliküler gelişimi sağlamak için kullanılan total gonadotropin dozu ve miktarını arttırmak gerekebilir.

Geleneksel uzun protokolda GnRH-a tedavisine, midluteal fazda (ovulasyondan 1 hafta sonra) başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH-a tedavisi adet dönemi veya gonadotropin stimülasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra hCG gününe kadar yarı dozda uygulanmaya devam edilir. GnRH-a uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınıverir (flare etki). Ancak bu hafif artışın, foliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur (47,48). GnRH-a tedavisine erken foliküler fazda da başlanabilir ancak down regülasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu uygulamayla kistik folikül gelişimi daha fazladır (47). Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında, gonadotropinlerle daha çok folikül ve oosit elde edilebilmektedir (48,49). Yine bu şekilde uygulandığında oosit ve embriyo sayısı artar. GnRH-a tedavisine ideal başlama zamanı 28 günlük siklusu olan kadınlarda siklusun 21. günüdür. Bazal vücut ısısındaki artış yada üriner LH ölçümü ile ovulasyon zamanı tespit edilerek, ovulasyondan sonraki 8. gün de tedaviye başlanabilir.

Kullanımdaki GnRH agonistleri: Leuprolid-subkutan uygulanır

Naferelin asetat-intranasal uygulanır

Buserelinasetat-subkutan/intranasal uygulanır

Triptorelin asetat-subkutan uygulanır

Bu preparatler peptit yapıda olmaları nedeni ile oral olarak kullanılamamakta, parenteral ve nasal olarak uygulanabilmektedir. Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir.

### **GnRH ANTAGONİSTLERİ**

GnRH antagonistleri 1972'lerde keşfedilmiştir ve analoglardan farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Pituitör GnRH reseptörlerine yüksek bir afiniteyle bağlanırlar ve etkisini kompetitif inhibitörler gibi gösterir. GnRH antagonistlerinin reseptöre bağlanma

yerlerinin analoglardan farklı olduğu düşünülmektedir. GnRH antagonistleri reseptör çapraz bağlanmasını dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde flare-up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve reversible supresyon yaparak desensitizasyon periodu gerektirmezler (50). Subkutan uygulama sonucu bioaktif ve immunreaktif LH seviyesinde hızlı bir düşüş ve arkasından FSH düzeylerinde azalma gözlenmektedir. Şimdiye dek 3 jenerasyon antagonist kullanılmıştır. Günümüzde ovulasyon indüksiyonunda kullanılan antagonistler 3. jenerasyon antagonistlerdir. (Cetrorelix, Ganirelix)

Sıklıkla iki farklı doz protokolü çalışılmıştır;

**Çoklu Doz Rejimi(Lubeck potokolü):** Antagonist sabahları ufak dozlarda (alt karın bölgesine günlük 0.25mgr ciltaltına), gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna başlanılan siklusun 5. veya 6.günleri başlanarak hCG gününe kadar uygulamaya devam edilir.

**Tek Doz Rejimi(Fransız protokolü):** Gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunda tedavinin 7. gününde geç foliküler dönemde, büyük dozda tek enjeksiyonla (alt karın bölgesine 3mgr ciltaltına) uygulanır. Eğer foliküler büyüme enjeksiyondan sonraki 5. günde, hCG ile ovulasyonun tetiklenmesi için yeterli değilse hCG gününe kadar günlük 0.25mgr dozda devam edilmesi önerilir. Enjeksiyon sonrası endojen LH seviyeleri çoklu doz protokolünde yeterli düzeyde gibi görünmektedir. 3mgr'lık antagonist enjeksiyonundan sonra bazı hastalarda E2'de düşüşler gözlenmektedir, bu düşüş LH düzeyindeki azalmaya bağlıdır. Fakat bu düşüşün IVF sonuçları üzerine olumsuz bir etkisi kanıtlanamamıştır (51).

GnRH antagonistlerinin GnRH analogları ile karşılaştırıldığında bazı avantajları vardır. Down regülasyon ve desensitizasyon yerine, gonadotrop hücrelerin membranlarındaki GnRH reseptörlerini bloke eder. Başlangıçta uyarılmaya neden olmaz (flare-up etki), tedavi süresi daha kısadır ve gonadotropin ihtiyacının daha az olduğu düşünülmektedir (52).

Antagonistlerle tedavi edilen kadınlar açısından en önemli avantaj, östrojen eksikliği yan etkilerinin (sıcak basmaları vs) olmaması ve güvenli ve uygun doz protokollerinin olmasıdır. Bunlar dışında gonadotropin tedavisine başlamak için önceden bir tedavi gerekmez, yapılan klinik çalışmalara göre, GnRH antagonistleriyle tedavi protokolleri daha kısa olmaktadır, daha az enjeksiyon sayısı ve daha az gonadotropin ihtiyacı gerektirir (53). Fertilizasyon oranları %60' ın üzerinde ve transfer başına gebelik oranları %30' lar civarındadır. GnRH antagonist kullanımı ile E2 salgılanmasında ciddi düşüşler olmamaktadır. Erken LH piki insidansı %2' ler civarındadır ve hipofizin gonadotropine cevap verme yeteneği bozulmamaktadır (54). Antagonistlerle, doğal menstürel sıklusa uygun olarak uzun

süren down\_regülasyona ihtiyaç duyulmaz. OHSS riskinde azalmaya yol açmakta ve hormonal çekilme semptomlarına neden olmamaktadır.

### **IVF SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DEFEKTİ**

Normal corpus luteum (CL) oluşumu, FSH'nin etkisi altında gelişen foliküller ile foliküler fazda başlar. Siklusun 7. günü civarında E2'nin kaynağı olarak genellikle tek bir dominant folikül oluşur. Bu folikülün iç tabakası aromatoz enzimi ile ovarian androjenleri E2'ye çeviren granüloza hücrelerinden oluşur. Androjen ise daha dıştaki teka hücrelerinden kaynaklanır. Midsiklusta görülen E2 ve LH piki ile birlikte, anjiyojenik faktörlerin ortaya çıkması sonucunda (vasküler endotelial büyüme faktörü gibi) kan damarları yaygınlaşarak bazal membrandan granüloza tabakası içine doğru ilerler. Sonuçta P üretimi için gerekli olan LDL kolesterole bağlı kolesterol substratı sentez edilir. Böylece dominant folikül CL'a transforme olur. CL granüloza hücrelerinden yapılmıştır, bu hücreler hipertrofiye olur, stoplazmalarında yağ damlacıkları belirir. Bu olaya luteinizasyon denir ve ovulasyonu takiben hızlanır.

Luteal fazda, pulstatil LH'nin etkisi altında CL P, E2 hormonlarının yanında relaxin, inhibin, oksitosin ve prostoglandinler gibi hormonları da salgılamaya devam eder (55). CL midluteal fazda günde 40 mg P üretir. Eğer gebelik oluşursa en erken plasenta hücreleri hızla LH biyoetkinliğine sahip hCG salgılamaya başlar. hCG etkisiyle CL sebat eder. Gebelik oluşmadıysa CL gelecek siklustan 4 gün önce dejenere olmaya başlar ve fibröz bir dokuyla yer değiştirir ki buna korpus albicans denir. CL'un P ve E2 salgısı 14. günde tamamen durur bu da hipofizden FSH salgılanmasının E2 ve İnhibin tarafından uygulanan geribildirimli inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olur ve bir sonraki siklusun FSH artışı başlar.

Normal luteal fonksiyon uterusu gebelik, endometriumu implantasyon için stabilize etmek açısından esansiyeldir. Ovulatuvar siklularda CL, luteal faz boyunca pituitar gonadotropinlere bağımlıdır. Eğer LH salınımı olmazsa CL fonksiyon göremez ve E2-P salınımı anormal olur. İmplantasyon maternal endometrium ve blastokist arasında özel bir interaksiyon anlamına gelmekte, ovarian steroidler endometriumun spesifik diferansiyasyonuna neden olmaktadır. İmplantasyon penceresi uterusun reseptif olduğu ovulasyondan sonraki 8-10 gün olarak tanımlanır (56). E2 ve P stimulusu olmadan endometrial reseptibilite gebelik ve implantasyon oranlarında düşüşe neden olacak şekilde etkilenir (10).



IVF başarısızlığına neden olan LF defekti ilk olarak Edwards ve Steptoe adlı araştırmacılar tarafından düşünülmüş ve tüm stimüle edilen IVF sikluslarının luteal fazının anormal olduğunu yayınlamışlardır (57). Sonradan yapılan çalışmalarda long protokol GnRH analoglarının uygulanımında, luteal fazda endokrinolojik bozukluk olduğu (58,59), LF desteğinin gebelik açısından açıkca faydalı olduğu gösterilmiştir (58,60).

IVF sikluslarının luteal fazında E2 ve P düzeyleri sıklıkla düşmekte bu da gebelik ve implantasyon oranlarında düşüşe neden olmaktadır (11). Bu defekt long protokol GnRH-a kullanımının da short protokol ile karşılaştırıldığında daha belirgindir (61).

GnRH-a kullanılan IVF sikluslarının OPU günü yapılan endometrial biyopsilerinin %90' ından fazlasında endometrial maturasyonda hızlanma gösterilirken, maturasyon hızındaki bu artışın 3 günü geçtiği sikluslarda gebelik elde edilemediği bildirilmiştir (62,63). Stimüle siklusların midluteal fazında yapılan endometrial biyopsilerde ise endometrial maturasyonda 2-4 günlük gecikme görülmüştür (64). Bununla birlikte LF, P veya hCG ile desteklendiğinde mid ve geç luteal faz endometrial histolojilerin normal olduğu tespit edilmiştir (65).

LF defekti 20 yıldan fazla bir süredir tartışılmaktadır. İlk olarak OPU esnasında çok sayıda granüloza hücre aspirasyonuna bağlı olarak CL' dan yeterince P sentezlenememesinin bu defekte neden olduğu düşünülmüş fakat natürel sikluslarda preovulatuvar oosit aspirasyonunda ne LF steroid sekresyonunda hasarlanma görülmüş ne de LF' da kısalma izlenmiştir (66).

Yine final oosit maturasyonu için uygulanan hCG' nin negatif feedback mekanizma ile LH üretimini baskılayarak LF defektine neden olduğu düşünülmüş (67), fakat normoovulatuvar kadınlarda hCG uygulamasının LH sekresyonunu down regüle etmediği gösterilmiştir (68).

Araştırmacılar IVF sikluslarında ortaya çıkan bu LF defektinin aşağıdaki faktörlere bağlı olabileceği kararına varmışlardır.

1) GnRH-a tarafından oluşturulan persiste pituiter supresyon ile LH sekresyonunun supresyonu:1970'lerin başlarında yapılan insan ve diğer primat deneylerinde, CL' un fizyolojik fonksiyon gösterebilmesi için kümülatif değer olarak 400IU/gün kadar LH stimulusuna ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Suprese edilen pituiter foksionlar, agonist tedavisinin sonlandırılmasından 2-3 hafta sonraya kadar normale dönmemektedir (58). Bu

durum GnRH-a kullanımındaki LF defektini açıklarken antagonist kullanımında niye defekt ortaya çıktığını açıklamamaktadır (69).

2) Erken LF' da suprafizyolojik E2 ve P düzeyleri: Multifoliküler gelişim sonucu E2, ovulasyonu takiben multiple CL'lar nedeni ile P düzeyleri erken luteal fazda suprafizyolojik düzeylere ulaşmaktadır. Bu düzeylerin endometrial gelişimi hızlandırarak embriyo ve endometrium arasındaki senkronizasyonu bozabileceği, yükselen P düzeyleri veya E2/P oranındaki değişiklik gibi başka bir hormonal çevrenin, endometrial gelişimi ve sonuç olarak embriyonik implantasyonu etkileyebileceği bildirilmektedir (70).

Suprafizyolojik E2 ve P değerlerinin CL fonksiyonlarını bozarak da LF defektine neden olabileceği düşünülmektedir. Yüksek doz E2 ve P' un postkoital kontraseptif etkisi bilinmektedir. Bu etkinin mekanizması kesin olmamakla birlikte, maymunlarda açıkça gösterildiği kadarı ile CL fonksiyonlarında hasara neden olmakla ilişkili görünmektedir (71).

Fauser ve Devroey adlı araştırmacılar ise yüksek E2 ve P düzeylerinin Hipotalamo-hipofizer aksı negatif feedback yolu ile etkileyerek, LH'nin ortaya çıkışını direkt olarak inhibe ederek LF defektine neden olabileceğini yayınlamışlardır (72).

3) Erken mens ve kısa ovarian steroid üretimi: Natürel sikluslarla karşılaştırıldığında stimüle sikluslarda ovarial steroid üretimi daha kısa sürmekte, serum E2 ve P düzeylerindeki düşüğe bağlı erken mens başarılı implantasyonu engelliyor olabilir denmektedir (10).

### **LUTEAL FAZ PROGESTERON DESTEĞİ**

Progesteron (P) corpus luteum (CL) tarafından üretilen bir steroid hormondur. CL'dan pulstatil olarak salgılanır ve serum konsantrasyonları mid ve geç luteal fazda 2.3 ile 40.1ng/ mL gibi geniş bir aralıkta değişmektedir.

P luteal fazda östrojen etkisi altında yapılanmış endometriumun sekretuar hale dönüşümünü indükler. Yine gebeliğin erken haftalarında vücut için esansiyel bir hormondur. Csapo ve ark.1972'de yaptıkları çalışmada 7.gelibelik haftasından önce yapılan luteoektominin dışardan P desteği verilmedikçe gebelik kayıplarına neden olduğunu göstermişlerdir (73).

Endometrial reseptivite; blastokistin adezyonuna izin veren, fonksiyonel ve geçici ovarial steroidlere bağımlı endometrial epitelyuma ihtiyaç duyulan, kendini sınırlayan bir periyoddur. IVF'deki düşük implantasyon oranları büyük oranda azalmış endometrial reseptivite nedeniyledir (74). P endometrial reseptiviteyi artırmaktadır (75). P lokal vazodilatasyona ve nitrik oksit sentezini indükleyerek uterus düz kasında gevşemeye neden

olmaktadır. Fanchin ve ark. (76) uterus kontraksiyon sıklığı ve P konsantrasyonları arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir.

LF P desteği implantasyon oranlarını arttırmakta ve IVF uygulamalarında birçok kişi tarafından kullanılmaktadır. 2002'de yapılan bir metaanalizde, GnRH-a kullanımı ile yapılan IVF sikluslarının LF'ında İM veya vajinal P ve hCG desteğinin plasebo ile karşılaştırılmasında, P veya hCG desteği yapılan sikluslarda gebelik oranları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (77). Bu metaanalizde, İM ve vajinal Progesteron kullanımının karşılaştırıldığı 5 prospektif randomize çalışma değerlendirilmiş, klinik gebelik ve doğum oranları im kullanımda önemli ölçüde yüksek bulunmuş (RR klinik gebelik oranı/embriyo transferi 1.3 doğum oranı 2.06). İM kullanımda, 25 ile 100mg/gün arası değişen değişik dozların, sonucu etkilemesi açısından önemli bir farklılığa neden olmadığı bildirilmiştir. Yine 2004 Cochrane sistematik derlemesinde 59 çalışma değerlendirilmiş, vajinal veya İM P desteğinin yapıldığı sikluslarda daha yüksek devam eden gebelik oranları tespit edilmiştir (78). P desteği oral, vajinal ve intramüsküler olarak verilebilmektedir.

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

Intramüsküler kullanımda, natürel progesteronun yağdaki eriyiği verilmektedir. Bu kullanım yoluna bağlı; ağırlı enjeksiyonlar, inflamatuvar reaksiyonlar ve abseler gibi yan etkiler bulunmaktadır. Bununla birlikte İM kullanıma bağlı akut eozinofilik pnömoni vakaları bildirilmiştir (79). Bu nedenle hasta konforu ve yan etkiler nedeniyle LF desteği açısından İM Progesteron ilk tercih olarak tavsiye edilmemektedir.

Vajinal kullanım hasta konforu ve etkinliğe açısından IVF uygulamalarında ilk tercih olarak, yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Vajinal kullanımda; uterin ilk geçiş etkisi ve karaciğerde metabolize olmamasına bağlı, yine kan damarlarına anatomik yakınlığına bağlı olarak yüksek uterus Progesteron konsantrasyonları ve düşük serum düzeyleri gözlenmiştir. Simunic ve ark'nın (81) yaptıkları çalışmada luteal destek açısından vajinal kullanımın en az İM kullanım kadar efektif olduğu bildirilmiştir. Vajinal kullanımda natürel mikronize progesteron sıklıkla 200- 600mg/gün dozları arasında kullanılmaktadır.

Sonuç olarak LF desteği olarak Progesteron yaygın olarak kullanılmakta gebelik ve implantasyon oranlarını arttırmaktadır. P desteğine hCG dozundan sonraki gün, oosit toplama

gününde ya da embriyo transferi gününde başlanabilir. En geç hCG uygulamasını takiben 5 gün içinde başlanmalıdır (82). Hasta, progesterona beklenen menstrüel siklus kanamasına kadar en azından 13-14 gün devam etmelidir.

Eğer gebelik testi pozitif sonuç verirse progesteron desteğine; embriyo transferinden itibaren 30 gün, fetal kalp hareketi görülene kadar ya da 12. gebelik haftasına kadar devam edilebilir.

### **LUTEAL FAZ HCG DESTEĞİ**

Korpus luteumun (CL) hCG uygulaması ile kurtarılabilmesinin bulunmasından sonra, 1980'lerin sonunda hCG, luteal faz desteği için standart hale gelmiştir. hCG CL'ü stimüle ederek indirekt olarak luteal faz desteği sağlamaktadır. hCG uygulaması, E2 ve P konsantrasyonlarını yükseltmektedir. Böylece stimüle edilmiş IVF sikluslarında CL defektini ortadan kaldırır (83).

hCG uygulaması ile, implantasyon zamanında yükseldiği tespit edilen Plasental Protein 14 (84), integrin alfa (85), ve relaksin (86) düzeyi artar.

2002'de yapılan bir metaanalizde (77); hCG uygulamasında klinik gebelik oranlarının en az intramüsküler veya vajinal Progesteron uygulaması ile eşit olduğu bildirilmiştir. 2005'de Nosarka ve ark.nın (87) yaptığı metaanalizde ise hCG uygulamasının Progesterondan üstün olduğu belirtilmektedir.

hCG uygulamasının dezavantajı ise Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) gelişim riskini artırmalarıdır (78). Bu konuda önemli artışlar bildirilmiştir. OHSS riski göz önüne alınarak, stimüle edilmiş sikluslarda hCG uygulanmasında çok dikkatli olmak gerekir (88). hCG günü E2>2500 pg/mL (89) ise , veya toplanan oosit sayısı>10 (90) ise hCG desteğinden kaçınılmalıdır.

## ÖSTROJEN SENTEZİ VE SIKLIKLA KULLANILAN VERİLME YOLLARI

E2 overdeki folliküller tarafından sentez edilmektedir. Overyal folliküler steroidogenez ilk kez 1959 yılında Falck tarafından önerilen iki hücre teorisi ile açıklanmaktadır (91). Bu sistemde aşağıdaki faktörler önemlidir:

- 1) FSH reseptörleri granuloza hücreleri üzerindedir.
- 2) FSH reseptörleri FSH tarafından indüklenir.
- 3) LH reseptörleri teka hücreleri üzerinde bulunur. Başlangıçta granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörü yoktur. FSH granulozada LH reseptörlerinin ortaya çıkışını indükler.
- 4) FSH granuloza hücrelerindeki aromataz enzim aktivitesini indükler.

Primordial folikülden preantral foliküle geçişi sağlayan başlangıç basamağı hormonlardan bağımsızdır, uyarıcı bilinmemektedir. Bununla birlikte büyümenin ilerlemesi FSH bağımlıdır. Granuloza FSH'a duyarlıdır. Proliferasyon ve gelişme FSH reseptörü sayısında artma ile ilişkilidir. Teka hücreleri LH'a cevap olarak androjen üretirler. Üretilen androjenler granuloza hücre tabakasına difüze olur. Bu tabakada FSH tarafından indüklenen aromataz enzimi sayesinde androjenler östrojenlere çevrilir.

IVF sikluslarında LUF E2 desteği klinisyenlerce oral, vajinal ve transdermal olarak verilmektedir.

Oral yol ile alınan östrojenler barsak mukozasından emilerek portal dolaşıma girer ve karaciğere ulaşarak burada metabolize olur. Dolayısıyla oral yoldan östrojen alımında karaciğerdeki östrojen düzeyleri suprafizyolojik düzeylerde olur. Bu duruma "İlk geçiş etkisi" adı verilir. Oral östrojen tedavisi sırasında karaciğerde yüksek seviyelere ulaşan ve metabolize olan östrojenlerin mikrozomal düzeyde intraselüler etkileri sebebiyle, bazı proteinlerin sentesinde artış görülür. Protein bağlayan globulinler, pıhtılaşma faktörleri (özellikle faktör 7), renin substrat ve trigliserit düzeyleri artar. Öte yandan total kolesterol ve LDL kolesterolü düşürürler. HDL kolesterol düzeyini ve hepatik lipaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak özellikle kardioprotektif belirleyiciliği yüksek olan HDL-2 kolesterol düzeyini artırırlar. Oral yolun en büyük dezavantajlarından biri ise bulantı ve kusmaya neden olabilmesidir.

Transdermal sistem deriye uygulanan ve 17- $\beta$  östradiol'ün alkoldeki solüsyonunu içeren bir rezervuar sistemdir. Transdermal kullanım sayesinde östradiol direkt dolaşıma katılarak karaciğerin primer metabolik etkisinden korunmuş olur. Böylece pıhtılaşma faktörleri ve renin substratlarını arttırmaz. İlk geçiş etkisinin bulunmaması nedeniyle oral yola

göre daha düşük dozlarda etkin plazma konsantrasyonları sağlayabilmektedir. İçerdikleri östradiol miktarına göre farklı büyüklükte dirler. Herbir rezervuar sistemin iç erdiği östradiol ortalama 4 gün içinde bitmektedir. Transdermal sistem oral yola göre daha stabil serum östrojen seviyeleri oluşturmaktadır (92). Oral kullanımdaki kadar olmasa da HDL kolesterolü yükseltir, LDL kolesterol seviyelerini düşürmektedir. Oral kullanımın aksine trigliserit seviyelerini düşürmektedir. Bu açıdan transdermal sistem yüksek trigliserit seviyesi, tromboz riski olanlarda, hipertansif hastalarda seçilmesi gereken östrojen verilme yolu olarak kabul edilmektedir.

Vajinal E2 kullanımında uterusu ilk geçiş etkisi nedeniyle yüksek endometrial E2 düzeyleri oluşmaktadır. Serum E2 düzeyleri aynı miktarda oral kullanıma göre vajinal kullanımda 10 kat yüksek, yine endometrial E2 düzeyleri 70 kat yükselmektedir (93).

Bu çalışmada E2 desteği, çalışmanın koagülasyona, su ve elektrolit dengesizliğine neden olabilen OHSS riskinin yüksek olduğu PKOS' lu hastalarda yapılması ve, oral E2 kullanımında bulantı, kusma ve prokoagulan madde artışı gibi etkiler oluşması nedeniyle transdermal olarak verildi.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ekim 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD ve Özel Selçuklu Hastanesi İnfertilite Ünitesi'ne çocuk sahibi olamama şikayeti ile müracaat eden ve ICSI-ET endikasyonu koyulan 60 PKOS tanısı almış olgu üzerinde yapıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25.07.2008 gün ve 2008/196 sayılı kararı ile çalışmaya başlandı. Hastalar Grup I ve Grup II olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara long protokol GnRH analogu ve OPU günü başlanmak üzere luteal faz progesteron desteği uygulandı. Gruplardan birine yine OPU günü başlanmak üzere luteal faz östrojen desteği uygulanırken (Grup I) kontrol grubundaki hastalara östrojen verilmedi (Grup II).

Olguların Çalışmaya Alınma kriterleri;

- 1) 18-35 yaş arası,
- 2) Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı almış,
- 3) ICSI-ET endikasyonu olan,
- 4) Adetin 2.veya 3.günü bakılan bazal FSH değeri 12'in altında olan,
- 5) Body Mass İndeksi (BMİ) 25-35 kg/m<sup>2</sup> arasında olan,
- 6) Prolaktin seviyesi ve tiroid fonksiyon testleri normal olan,
- 7) Dahili tıbbi problemin olmaması
- 8) hCG günü bakılan estradiol düzeyi 2000'in üstünde olması şartları oluşturuldu.

PCOS tanısı diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra Rotterdam Kriterleri'nin en az 2'sinin birlikteliği ile koyulmuştur (17):

- 1) Oligo\_anovulasyon,
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
- 3) Ultrasonografide polikistik overler.

Anovulasyon tanısı, oligomenore, amenore hikayesi, 21. gün serum progesteron seviyesi ve ultrasonografi ile follikül takibi yapılarak konuldu. Ultrasonografik olarak PKOS tanısı için; kortikal tesbih dizisi şeklinde çapı 2-10 mm arası, 10 veya daha fazla follikül içeren hiperekojen, santral stromalı overler kabul edildi. Çalışmaya alınan hastaların yapılan tetkik ve tedavileri çalışma formlarına kaydedildi. Tedavi öncesi hastaların boyları, kiloları ölçülerek Vücut Kitle İndeksleri kg/m<sup>2</sup> formülünden hesaplandı. Hastaların tıbbi ve infertilite

öyküleri alınıp, pelvik muayeneleri yapıldı ve General Alfa Logic 200 ve Logic 400 marka ultrasonografi cihazı ve 5 MgHZ problu transvajinal sonografi ile (TvUSG) ile uterusun büyüklüğü, şekli, endometrium kalınlığı, myometrium özellikleri, overin büyüklüğü, follikül sayısı ve büyüklükleri incelendi. Tüm olguların spontan veya medroksiprogesteron asetat (MPA) (2x5mg,10 gün) ile indüklenen adetlerinin 2.-3. günlerinde bazal FSH, LH, E2, Prolaktin ve TSH bakıldı. Siklus takibinde E2 ve Progesteron ölçümleri ve TvUSG ile follikülometri kullanıldı. Follikülometride folikül büyüklüğü olarak, en az 2 kesitte en geniş follikül çapı ölçülerek bunların aritmetik ortalamaları kullanıldı.

Tüm hastalara spontan veya MPA (2x5mg,10 gün) ile indüklenen menstürasyonu takiben 21. gün subkutan 1mg/gün leuprolide asetat (Lucrin; Abbott; Fransa) başlandı. Over baskılanması için serum E2 konsantrasyonu <50 pg/ml ve overde persiste folikül (>20mm) olmaması kriterleri kullanıldı. Menstürel kanamanın 2-3. günü gonadotropin ile stimülasyona başlandı ve aynı gün agonist dozu yarıya (0.5mg/gün) indirilerek hCG gününe dek devam edildi. İlaç uygulama zamanları saat 17:00-19:00 arası olarak, USG incelemesi ve kan örnekleme zamanları aynı saatte (08-10) aç karnına olacak şekilde standardize edildi.

Tüm olgularda kontrollü ovarian hiperstimülasyon, step-down ve step-up protokolüyle, r-FSH(Puregon; Organon, Hollanda ya da Gonal-F; Serono; İtalya) ve/veya uFSH (Menagon, Ferring, İsviçre) kullanılarak uygulandı. Başlangıç dozu kişinin yaşı ve VKİ göz önüne alınarak tahmini over cevabına göre belirlendi. Buna göre ortalama 75-100 IU ile başlayan dozlarla sc enjeksiyonlar uygulandı. Stimülasyonun 6-7. gününden itibaren USG ile folikül sayı-boyutu ve serum östradiol ölçümleri ile değerlendirilen over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimülasyon monitörizasyonu hCG gününe kadar devam etti.

Öncü folikül 18mm olduğunda veya foliküllerden iki tanesi 17 mm olduğunda üriner hCG 10000IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) ile ovulasyon tetikleme yapıldı. Gonadotropin ve GnRH analog tedavileri kesildi.

Toplam kullanılan gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi kaydedildi. hCG günü bakılan E2 düzeyleri 2000'nin üstünde olan 60 hasta belirlendi ve randomize olarak 2 gruba ayrıldı. hCG'den 36 saat sonra hastalara OPU uygulandı. OPU esnasında elde edilen oosit ve M2 oosit sayısı kaydedildi. Hastaların tümüne OPU akşamı başlanmak üzere 50 mg/gün intramüsküler P ile luteal faz progesteron desteği uygulandı. Yine OPU günü başlanmak ve transfer sonrası 12.güne kadar devam edilmek üzere hastaların 30'una 48 saatte bir değiştirilmek üzere Estraderm TTS 100 (Novartis Pharma, Basel, İsviçre) ile 100 micogram/gün ile luteal faz östrojen desteği verilirken kontrol grubuna östrojen verilmedi.



ICSI standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 2 veya 3 gün sonra, skorlanan embriyolardan tercihen grade A iyi kalitede olanlarından 1-4 adet embriyo (hastanın yaşı ve önceki IVF başarısızlıkları göz önüne alınarak) uterin kaviteye transfer edildi (Wallace marka 23mm, soft uçlu katater kullanıldı; İngiltere).

Transfer edilen embriyo sayısı kaydedildi. Transfer sonrası 7. günde tüm hastaların E2 ve P düzeylerine bakıldı ve kaydedildi. Transfer sonrası 12. gün gebelik tespiti için serumda  $\beta$ -hCG bakıldı ve  $>10$ microIU/ml ise pozitif kabul edildi.  $\beta$ hCG (+)'liği saptanan hastalara 1 hafta sonra TvUSG ile bakıldı. Tespit edilen gestasyonel kese sayısı kaydedildi.

Tüm hormonal ölçümler; FSH, LH, E2, Progesteron, TSH,  $\beta$ -hCG düzeyleri Roche marka kit(Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ile Siemens marka modüler E170 cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bütün veriler SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programıyla bilgisayarda değerlendirildi.  $\beta$ -hCG(+)'liği gebelik oranı olarak değerlendirilirken, transfer edilen embriyo başına TvUSG'de izlenen gestasyonel kese sayısı implantasyon oranı olarak değerlendirildi. Gruplar arasında gebelik ve implantasyon oranları karşılaştırıldı. Sürekli verilerin değerlendirilmesinde bağımsız gruplarda student's t testi, kategorik verilerin değerlendirilmesine ki kare testi kullanıldı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş hastaların, uzun protokol GnRH-a ile yapılan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sikluslarında, hCG günü E2 değeri >2000 pg/mL olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 30'una luteal faz desteği için 50 mg/gün intramüsküler P'a ilaveten OPU günü başlanmak üzere 100mcg/gün transdermal östradiol verildi (grup I). Kontrol grubundaki 30 hastaya sadece 50mg/gün P desteği uygulandı (grupII). Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları tablo 1 'de gösterilmiştir.

**Tablo-1**

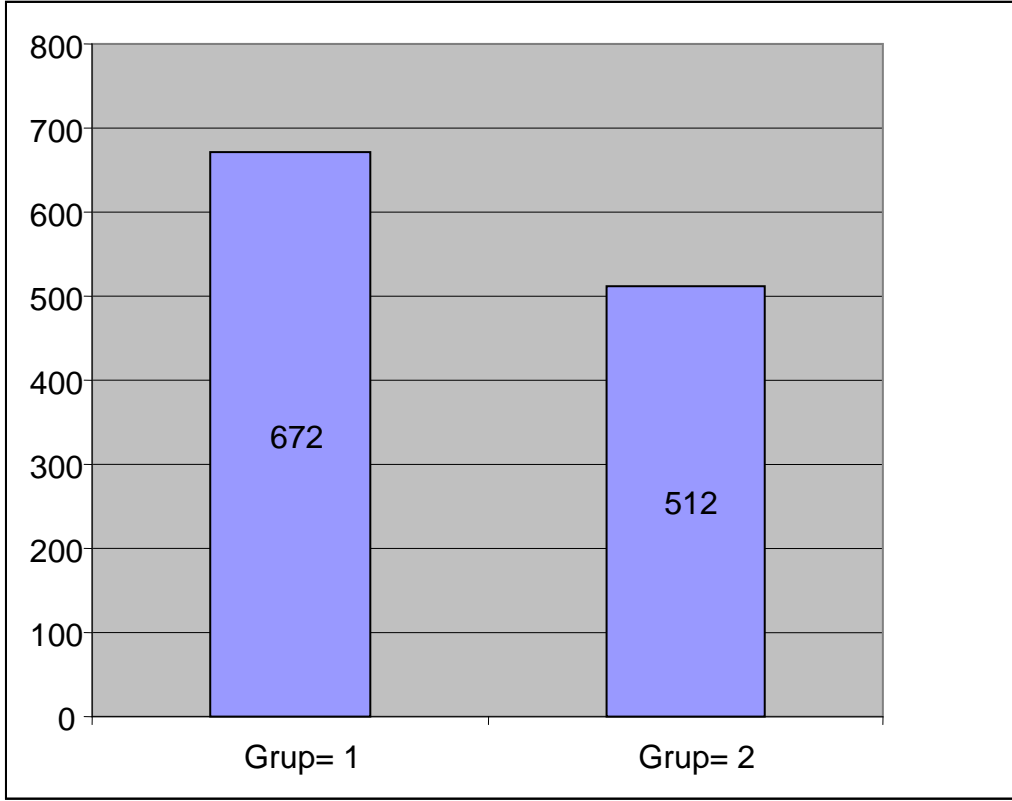
	Grup I*(n=30) (ort.±std.sapma)	Grup II**(n=30) (ort.±std.sapma)	P
Ortalama Yaş	30.4±4.3	29.2±4.8	P>0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8±3.8	25.2±6.07	P>0.05
Bazal FSH Değeri(mIU/mL)	6.09±1.8	6.1±1.8	P>0.05
Stimülasyon Süresi(gün)	10.3±1.54	10.4±1.38	P>0.05
Toplam Kullanılan Gonadotropin dozu(IU)	2588±912	2507±623	P>0.05
Oosit Sayısı	12.6±3.92	13±2.73	P>0.05
M2 Oosit Sayısı	10.2±2.9	11.3±2.4	P>0.05
Transfer Edilen Emriyo Sayısı	2.93±0.69	3.0	P>0.05
Östradiol seviyesi (pg/mL)	672±558	512±468	P>0.05
Progesteron seviyesi (ng/mL)	41.8±11.4	44.5±18.7	P>0.05

\* Luteal faz östradiol verilen (grup I)    \*\* Luteal faz östradiol verilmeyen (grup II)

Gruplar arasında yaş, BMI, bazal FSH, stimülasyon süresi, toplam kullanılan gonadotropin dozu, toplanan oosit ve M2 oosit sayısı, açısından anlamlı fark bulunmadı (P>0.05).

## GRAFİK 1:

### Gruplar Arası E2 Düzeyleri (pg/mL)

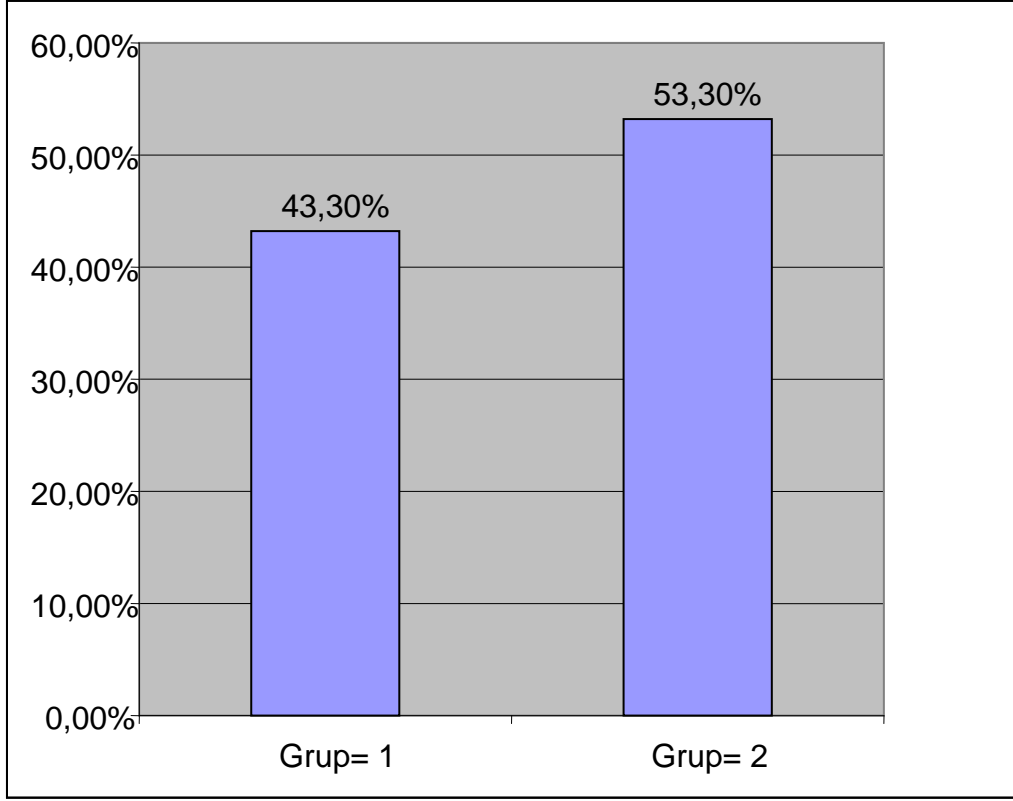


Embriyo transferi sonrası 7. gün bakılan E2 düzeyleri, I. grupta  $672 \pm 558$  pg/mL, II. grupta  $512 \pm 468$  pg/mL olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (grafik 1).

Progesteron düzeyleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; ET sonrası 7. gün P değerleri; I. grupta  $41.8 \pm 11.4$  ng/mL, II. Grupta  $44.5 \pm 18.7$  ng/mL olarak tespit edildi. P değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ( $P > 0.05$ ).

## GRAFİK 2:

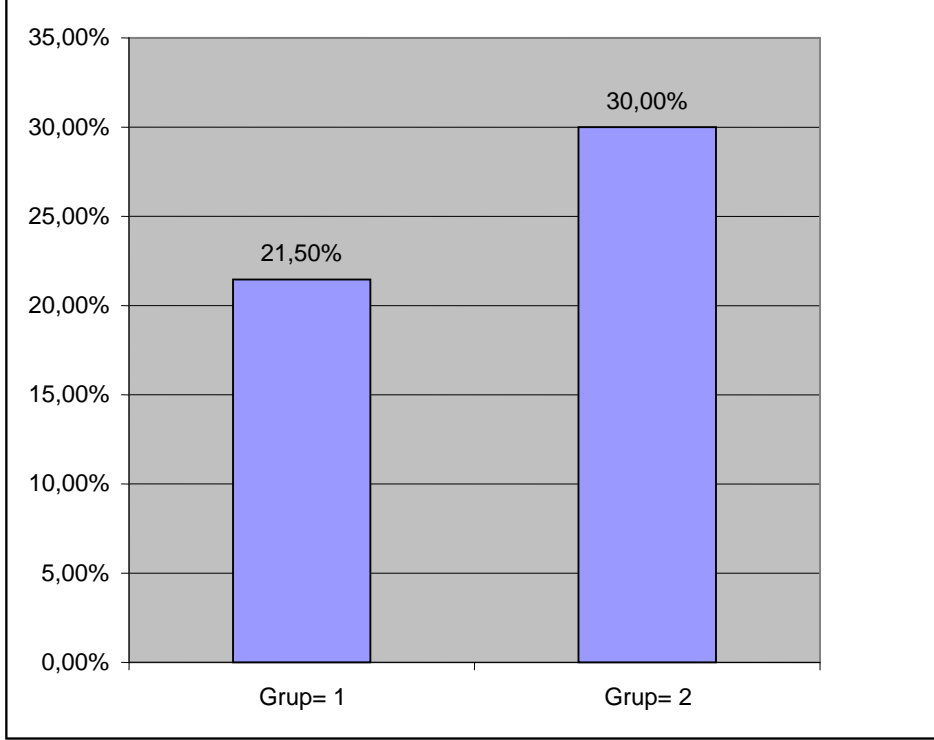
### Gebelik Oranları(%)



12. gün  $\beta$ -hCG pozitifliği I. grupta 13 (%43.3) hastada, II. grupta 16 (%53.3) hastada tespit edildi. E2 desteği verilmeyen kontrol grubunda (grupII) gebelik oranları daha yüksek tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (grafik 2).

### GRAFİK 3:

#### İmplantasyon Oranı (%)

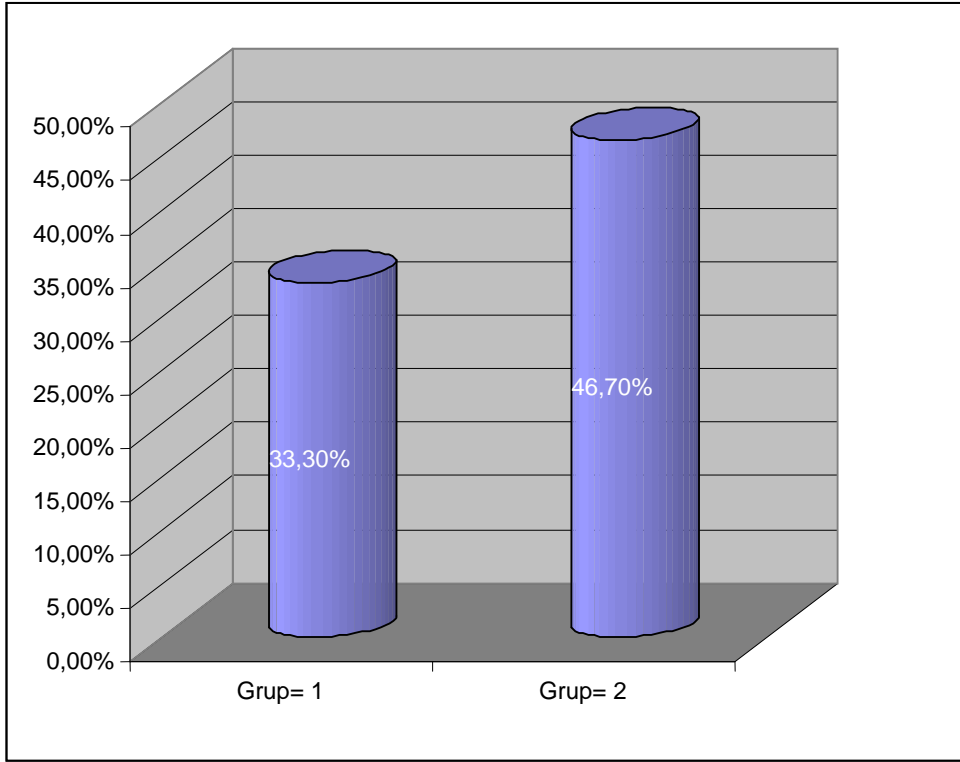


İmplantasyon oranı; transfer edilen embriyo başına ultrasonografide görülen gestasyonel kese sayısı olarak kabul edildi. I. grupta %21.5 (19/88), II. grupta %30 (27/90) olan implantasyon oranları II. grupta daha yüksek tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (grafik 3).

I. grupta tespit edilen gebeliğin 1 tanesi prelinik abortusla, 1 tanesi klinik abortusla sonuçlandı.  $\beta$ -hCG pozitifliği saptanan fakat 1 hafta sonra bakılan TvUSG'de kavite içinde gestasyonel kese izlenmeyen 1 hastaya yapılan hCG ve ultrason takibine göre ektopik gebelik tanısı kondu. Cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmadan multiple doz metotreksat (1mg/kg/gün) tedavisi ile hCG düzeyleri düşürüldü. II. grupta 16 gebeliğin 2 tanesi prelinik abortusla sonuçlanırken bu grupta klinik abortus görülmedi. Spontan abortus oranı I.grupta %15.4, II. grupta %12.5 olarak hesaplandı. Aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### GRAFİK 4:

#### Klinik Gebelik Oranı(%)



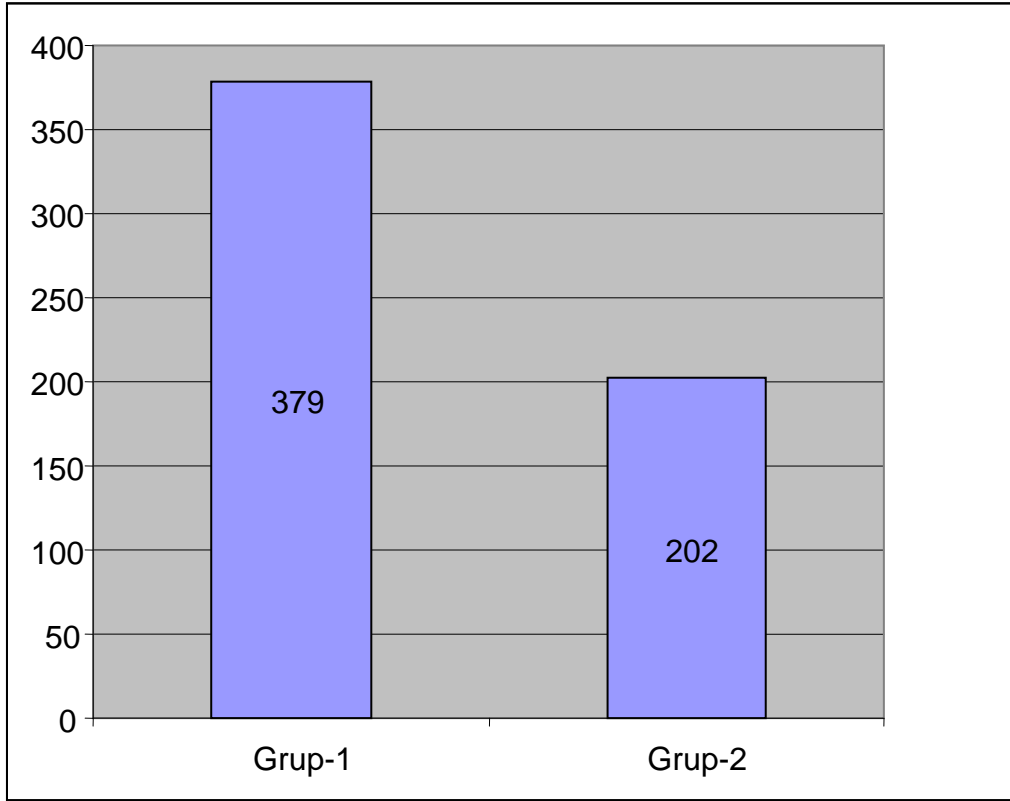
Ultrason ile fetal kalp atımının izlendiği gebelikler klinik gebelik olarak kabul edildi. I. grupta 13 gebenin 10(%33.3) tanesinde, II. grupta 16 gebenin 14(%46.7) tanesinde fetal kalp atımı izlendi. Klinik gebelik oranları, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da II. grupta daha yüksek izlendi (p=0.29) (grafik 4).

**TABLO 2: Grupların gebelik ve abortus oranları (%)**

	Grup_I n(%)	Grup_II n(%)	P
B-hCG pozitifliği	13 (%43.3)	16 (%53.3)	0.43
Klinik gebelik	10 (%33.3)	14 (%46.7)	0.29
Spontan Abortus	2 (%15.4)	2 (%12.5)	0.82

## GRAFİK 5:

### Gruplar Arası Gebe Olmayan Hastaların E2 Düzeyi (pg/mL)



Gruplar arası gebe olmayan hastaların E2 düzeyleri karşılaştırıldığında, E2 düzeyleri I. grupta  $379 \pm 202$  pg/mL, II. grupta  $202.3 \pm 166$  pg/mL olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ )\* (grafik 5). Gebelerin kendi aralarında bakılan E2 düzeyleri ise, I. grupta  $1055 \pm 643$  pg/mL, II. grupta  $784 \pm 481$  pg/mL olarak bulundu. Fark anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). P düzeylerinde hem gebelik olan hem de gebelik olmayan hastalarda anlamlı farklılık izlenmedi ( $P > 0.05$ ). Gebelik tespit edilen grup II hastalarda toplanan oosit ( $10.6 \pm 3.01$  grup I--- $13.88 \pm 2.53$  grup II) sayısı ve M2 oosit sayısı ( $9.0 \pm 2.5$  grup I---  $11.4 \pm 2.3$  grup II) gebelik tespit edilen grup I hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ )\*.

Gebelik oluşan ve oluşmayan hastalar grup bağımsız olarak değerlendirildiğinde, hastaların yaş, BMI, bazal FSH, stimülasyon süresi, toplam kullanılan gonadotropin dozu, transfer edilen embriyo sayısı arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

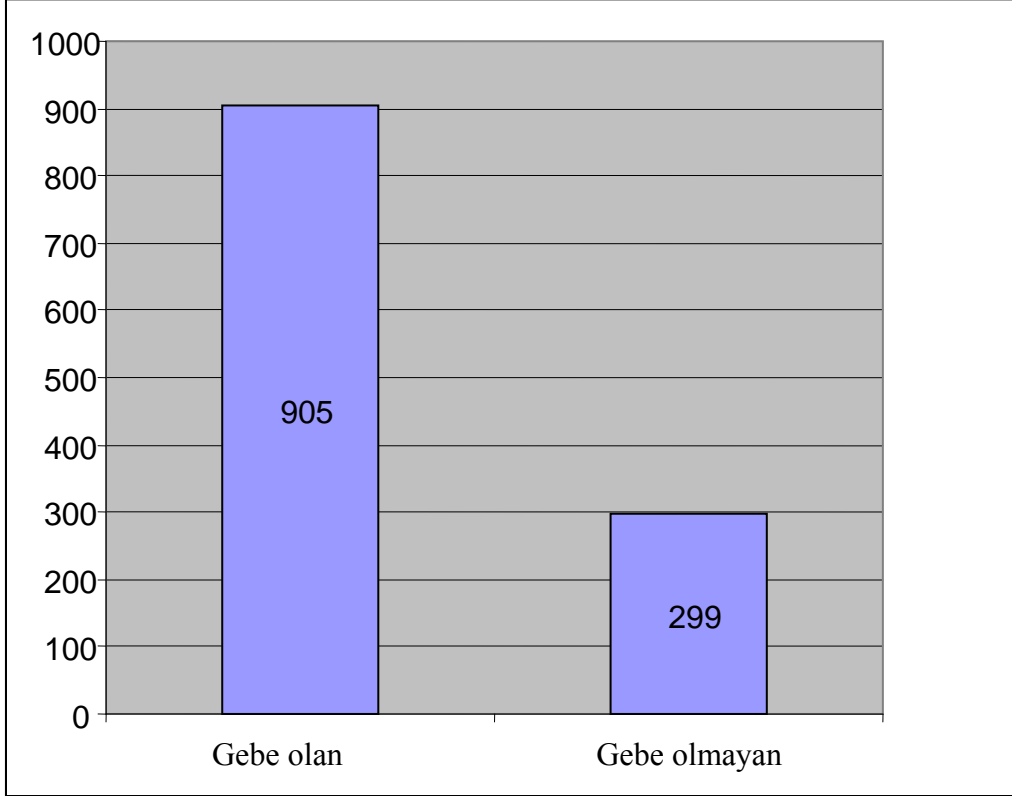
Gebe olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 3’de görülmektedir.

	Gebe olmayan (n=31) (ort.±std.sapma)	Gebe olan (n=29) (ort.±std.sapma)	P
Ortalama Yaş	29.6±4.5	29.5±4.6	P>0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7±5.7	25.4±4.2	P>0.05
Bazal FSH Değeri(mIU/mL)	6.15±1.7	6.1±1.9	P>0.05
Stimülasyon Süresi (gün)	10.5±1.3	10.2±1.6	P>0.05
Toplam Kullanılan Gonadotropin dozu(IU)	2679±769	2406±770	P>0.05
Oosit Sayısı	13.74±3.54	12.1±3.02	P<0.05*
M2 Oosit Sayısı	11.1±2.8	10.3±2.69	P>0.05
Transfer Edilen Emriyo Sayısı	2.94±0.63	3.0	P>0.05
Östradiol seviyesi (pg/mL)	299.6±210	905.9±565	P<0.05*
Progesteron seviyesi (ng/mL)	40.5±8.6	45.9±20	P>0.05



## GRAFİK 6:

### Grup Bağımsız Gebe ve Gebe Olmayanların E2 düzeyi (pg/mL)



Gebelerde tespit edilen 7. gün E2 değerleri ( $905.9 \pm 565$  pg/mL), gebe olmayanlarda tespit edilen E2 değerlerine ( $299.6 \pm 210$  pg/mL) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) \*(grafik 6).

Gebelerde tespit edilen 7. gün P değerleri ( $45.9 \pm 20$  ng/mL), gebe olmayanlarda tespit edilen P değerlerine ( $40.5 \pm 8.6$  pg/mL) göre yüksek tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Gebelik oluşmayan hastalarda toplanan oosit sayısı ( $13.7 \pm 3.5$ ), gebelik oluşan hastalardaki toplanan oosit sayısından ( $12.17 \pm 3.02$ ) anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $p < 0.05$ )\*.

## 5. TARTIŞMA

PKOS çeşitli klinik ve biyokimyasal varyasyonlara sahip bir sendromdur. PKOS' lu hastaların hemen hemen hepsinde oligoanovulasyon ortak patoloji, oligomenore veya amenore ise en sık karşılaşılan menstürel düzensizliklerdir. PKOS anovulatar infertilitenin en sık nedenidir. Hastaların büyük kısmı kliniklere anovulasyona sekonder gelişen infertilite problemlerinin tedavisi için başvurur. Tedavide ilk seçenek antiöstrojen ajan olan klomifen sitrat (KS) tir. KS ile %80 ovulasyon, %40 gebelik sağlanmaktadır (6). PKOS' lu olguların %20-30'unda KS'a rezistans veya başarısızlık mevcuttur, bunlarda KS ile ovulasyon ve/veya gebelik sağlanamaz (6). Bu hastaların tedavisinde gonadotropinler 2. seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. İntrauterin inseminasyon (IUI) gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanmış PKOS' lu olgularda gebelik oranlarını arttırması nedeniyle önerilmektedir. Buna rağmen gebelik elde edilemeyen olgulara İVF önerilmektedir.

Yüksek LH düzeylerine sahip PKOS' lu hastaların ovulasyon indüksiyonunda karşılaşılan bir sorun, siklus iptallerine neden olan erken LH piki ve erken ovulasyondur. Özellikle Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyonunda önemli başarısızlık nedenlerinden biri erken LH pikidir (8). IVF sikluslarının %20-25'inde prematür LH piki görülmektedir. Prematür luteinizasyon ve oosit maturasyonunu indükleyen bu durum gebelik oranlarını düşürmekte veya siklus iptalleri ile sonuçlanmaktadır (8,9). PKOS gibi yüksek LH seviyelerinin olduğu durumlarda erken LH piki ve erken ovulasyon daha sık karşılaşılan bir problemdir. Bu amaçla Gonadotropin releasing Hormon Analogları (GnRH-a) ve Antagonistleri (GnRH-ant) kullanılmaktadır (8). GnRH-a kullanımı ile prematür luteinizasyon nedeni ile %20' lere varan siklus iptal oranı %2'nin altına düşmüştür. Almanya'da indüklenen siklusların %70' inden fazlasında uzun protokol tercih edilmektedir (44). Bu çalışmada da; yüksek endojen LH düzeyleri nedeniyle prematür luteinizasyon riski yüksek olan PKOS' lu hastaların kontrollü ovarian hiperstimülasyonunda (KOH) uzun protokol GnRH-a kullanıldı.

Erken LH piklerinin engellenmesi ve embriyoloji laboratuvar tekniklerindeki ilerlemeler ile kaliteli embriyolar elde edilebilmesinden sonra embriyonal implantasyon reproduktif başarıyı sınırlayan en önemli basamak olarak karşımıza çıkmaktadır.

Embriyonal implantasyon, embriyo ve endometriumdaki morfolojik ve yapısal değişimleri içeren dinamik ve kompleks bir süreçtir. Embriyo gelişimi ve endometrial maturasyon düzeyi arasında senkronizasyon olmaması implantasyon başarısızlığı ile sonuçlanabilmektedir (94).

Natürel siklusların luteal fazında (LF) ovulasyonu takiben corpus luteum (CL) oluşur ve progesteron(P), estradiol(E2) sekrete eder. E2 ve P stimülüsü olmadan endometrial reseptivite gebelik ve implantasyon oranlarında düşüşe neden olacak şekilde etkilenir (10). E2 endometrial gelişim için esansiyeldir ve uterus yüzey epiteli, glandları, stroma ve kan damarlarının proliferasyonuna neden olur. E2'nin endometriumu embriyonal implantasyona hazırlaması dahil luteal fazdaki rolü hala anlaşılammıştır. Bununla birlikte hormonal destek yapılmadıkça IVF-ET siklusları için yapılan KOH'larda midluteal fazda E2 ve P düzeyleri düşmektedir. Bu düşüş gebelik ve implantasyon oranlarını azaltmaktadır (11). Bu düşüş uzun protokol GnRH analog kullanımında kısa protokole göre daha belirgindir (61).

IVF başarısızlığına neden olabilen LF defekti ve optimal IVF sonuçları için LF desteğinin gerekliliği ilk kez Edwards ve Steptoe adlı araştırmacılar tarafından gündeme getirilmiştir (57). Sonrasında yapılan çalışmalarda uzun protokol GnRH-a kullanımında LF boyunca endokrinolojik değişiklikler oluştuğu (58,59), LF desteğinin ise gebelik oranları üzerinde açıkca faydalı olduğu gösterilmiştir (60,64).

Hormonal değişikliklere endometriumun yanıtı endometrial biyosiler ile incelenmiştir. Agonistlerle indüklenen IVF sikluslarında OPU günü yapılan endometrial biyosilerde, hastaların %90' indan fazlasında endometrial maturasyonda hızlanma gösterilmiştir. Maturasyon hızındaki bu artışın 3 günü geçtiği sikluslarda gebelik izlenmemiştir (62,63). Bu hız artışı erken LF daki suprafizyolojik hormon düzeyleri ile açıklanabilir. Stimüle edilmiş siklusların midluteal fazında alınan endometrial biyosilerde ise 2-4 günlük bir gecikme olduğu tespit edilmiştir (64). P veya hCG ile LF desteği yapıldığında ise mid ve geç LF endometrial histolojilerinin normal olduğu gösterilmiştir (65).

Stimüle edilmiş sikluslarda ideal LF desteği hala bir sorun olmaya devam etmektedir. İmplantasyon oranlarını artıracak LF desteğinin gerçek mekanizması açık değildir. Bu konuda henüz mükemmel bir protokol tanımlanmamıştır. Ancak hCG ve P desteği verilen sikluslarda implantasyon ve gebelik oranlarının arttığı bilinmektedir. İlk olarak Stewart ve ark. donör inseminasyona giden fertil kadınların konsepsiyon olan ve olmayan sikluslarında serum E2 düzeylerinde önemli farklılık tespit etmiştir (95).

Bu değişiklik en erken LH pikinden 6 gün sonra tespit edilmiştir. Benzer şekilde spontan gebe kalmaya çalışan 32 kişilik bir kadın grubunda, konsepsiyon oluşan sikluslarda 6. gün luteal E2 düzeyinde yükselme bulunmuştur (96). Yine yapılan birkısım çalışmalarda ise, IVF-ET sikluslarının luteal fazında yükselmiş ve hâlâ yükselmeye devam eden E2 düzeyleri ile yüksek gebelik oranları arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (11,83).

Başarısız sikluslarda, luteal E2 düşüşünün peri-implantasyon zamanında endometrial bütünlüğü bozduğu düşünülmektedir (60). Yine Sharara ve Mc Clamrock (97) adlı araştırmacılar hCG günü bakılan E2 düzeyi ve midluteal (hCG'den 10 gün sonra) E2 oranının 5'den büyük olması halinde implantasyon ve devam eden gebelik oranlarının önemli ölçüde düştüğünü göstermişlerdir.

İndirekt olarak, LF desteği olarak hCG'nin sadece P desteğine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (87). Bu farkın hCG'nin CL'dan E2 üretimini arttırması ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (66).

Yine Fujimoto ve ark. (98) sadece P ve P'a ilaveten hCG desteği yapılan sikluslarda P+hCG verilen grubun midluteal faz E2 düzeylerinin sadece P verilen gruba göre 15 kat yüksek olduğunu göstermiştir. hCG verilen grupta implantasyon oranı ise 2.5 kat yüksek bulunmuştur.

Tüm bu bilgiler yüksek E2 düzeyleri ve konsepsiyon arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Nitekim biz de çalışmamızda, gebelik oluşan hastalarda embriyo transferi sonrası 7. gün bakılan E2 düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Gebelerde tespit edilen E2 düzeyi  $905.9 \pm 565$  pg/mL bulunurken, gebe olmayanlarda E2 düzeyi  $299.6 \pm 210$  pg/mL olarak bulundu. Gebelerdeki bu yüksek E2, embriyonun implantasyon öncesi salgıladığı hCG'nin etkisiyle E2 üretimini stimüle ettiğini düşündürmektedir. OHSS yokluğunda ve E2 desteği verilmeyen hastalarda yüksek E2 düzeylerinin gebeliğin erken göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte gebelerde tespit edilen bu yüksek E2 değerlerinin implantasyonu yansıttığı mı yoksa desteklediği mi açık değildir (89).

Buna karşın Muasher ve ark. (99) OPU sonrası 10 güne kadar ortalama E2 düzeylerinde konsepsiyon olan ve olmayan sikluslarda önemli bir farklılık tespit etmemişlerdir. Yine Nylund ve ark.(100) yaptıkları çalışmada böyle bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Hung Yu Ng (101) ise midluteal fazda serum E2 düzeylerindeki hızlı düşüşün YÜT sikluslarının başarısı üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Luteal faz boyunca endometrial reseptivite gelişimi temel olarak progesteron ile ilişkilidir. P stromal dokunun desidualizasyonu ve endometrial gland sekresyonunu stimüle eder. Endometrial glandlardan endokrin, parakrin ve otokrin aktivitesi olan maddelerin sekresyonunu indükler. P etkisi midluteal fazda maksimumdur.

Endometrial reseptivitenin bir göstergesi olarak kabul edilen Pinopodlar, endometrial apikal plazma membranının hormon bağımlı uzantılarıdır. Normal siklularda 19, 20, 21. günlerde, stimüle edilmiş siklularda ise 16, 17, 18. günlerde ortaya çıkarlar. Ömrü 48 saati geçmez. P seviyesinin artması ile pinopodların gelişimi artmakta, P konsantrasyonu azaldığında ise azalmaktadır (102). Hormonal değişikliklerin uterin reseptivite zamanını hızlandırabileceği veya geciktirebileceği bildirilmiştir (103).

P sekresyonu luteal fazdaki en önemli hormonal durum olsa da E2'nin çok kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Morfolojik çalışmalarda, endometriumun steroid düzeylerindeki ve E2/P oranındaki değişmelere hassas olduğu, normalin altı midluteal E2 düzeyinin endometrial maturasyonu geciktirdiği ve endometrial reseptiviteyi azalttığı gösterilmiştir (12,13). LF E2'nin sekretuar endometrial P reseptör konsantrasyonu üzerinde de modüle edici etkisi olduğu ve bunun gerekli P reseptör düzeyini sağladığı ve P'a cevabı tamamladığı konusunda kanıtlar gösterilmiştir (14,15). Vlahos ve ark (104) implantasyon markırı olan L-selectin Ligand ekspresyonunun P+E2 kombinasyonunda tek başına P'a göre artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Buna karşın yüksek E2 düzeylerinin ise endometrial pinopode oluşumunu ve embriyo implantasyonunu inhibe edebileceği bildirilmiştir (105). Yine Valbueno ve ark. (106) oosit bağışı yapan kadınlardan elde ettikleri tek tabaka polarize endometrial hücre kültürlerini ve fare embriyolarını kullanarak E2'nin embriyo ve embriyo implantasyonu üzerine olan etkisini araştırmışlar, endometriumdaki yüksek E2 konsantrasyonlarının implantasyonun adezyon safhasını bozduğunu göstermişlerdir. Ayrıca E2'nin klivaj aşamasındaki embriyo üzerine direkt toksik etkisinin olduğunu iddia etmişlerdir. İmplantasyon olması için E2 ve P arasında her hasta için aynı olmayan bir denge sözkonusudur (107). Yine yapılan çalışmalarda erken gebeliğin progresyonu için de optimal E2, P dengesinin olması gerektiği düşünülmektedir (108).

Diğer taraftan rapor edilen bazı vakalarda, donör oosit sikluslarında yanlışlıkla ihmal edilen ve yapılmayan LF E2 desteğine rağmen başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (109,110). Bu ise LF E2 ihtiyacı konusundaki şüpheleri artırmıştır. Buna benzer şekilde, LF E2 desteğinin yapılmadığı programlanmış siklusların 21 ve 25. günlerinde alınan endometrial biyopsilerin histolojik incelenmesinde endometrial bütünlükte olumsuz bir etki izlenmemiş, bu sonuç ise E2 yokluğunun suprafizyolojik P konsantrasyonlarınca kompanse edilebileceğini düşündürmüştür (111). Benzer şekilde GnRH-a/HMG ile indüklenen siklularda embriyo transferi yapılamayan 22 hastaya hCG gününden sonraki 8.-10. günler arası endometrial

biyosi yapılmış, LF E2 desteği verilen ve verilmeyen hastaların endometrial maturasyonlarının benzer olduğu bildirilmiştir (59). Fakat bu çalışmada LF E2 desteğine hCG'den 6 gün sonra başlanmış, endometrium LF'da verilen E2 desteğine yalnızca 2 gün maruz kalmıştır.

Başarılı implantasyon için LF E2 seviyelerinin ne kadar olması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda verilen E2 miktarı ampirik olarak belirlenmiştir. Kullanılan verilme şekilleri ise oral, transdermal ve vajinal yoldur. Bu çalışmada ise 100 mcg/gün E2 transdermal yolla verildi. Transdermal yolu tercih edilmesinin nedeni, daha önce yapılan çalışmalarda bu yolla verilen östrojenin endometrium maturasyonu ve serum E2 seviyeleri üzerinde oral yola göre daha etkili bulunması (111) ve çalışmanın koagulasyona, su ve elektrolit dengesizliğine neden olabilen Ovarian Hiperstimülasyon sendromu riskinin yüksek olduğu PKOS' lu hastalarda yapılmasıdır. Bilindiği üzere oral östrojen kullanımında bulantı-kusma ve prokoagulan madde artışı gibi istenmeyen etkiler oluşmaktadır. 100mcg/gün'lük doz seçimi ise daha önce yapılan çalışmalarda kullanılan bu dozun embriyo üzerinde direkt toksik etkisinin bildirilmemesidir.

Smitz ve ark. (112) daha önce overleri olmayan hastalar üzerinde yapılan çalışmada 6mg oral östradiol valeratın erken gebelik için yeterli olan 150-200ng/L'lik seviyeyi sağladığını bildirmişlerdir. Buna dayanarak GnRH<sub>a</sub>/HMG ile indükledikleri sikluslarda 600mg/gün vajinal P'a 6 mg/gün oral E2 valerate (hCG'den 6 gün sonra başlanmıştır) eklenmesinin klinik gebelik sonuçlarını, bizim çalışmamızın sonucuna benzer şekilde etkilemediğini tespit etmişlerdir (KGO; %29.5(P), %29.2(E2+P), P=NS) (59). Yine Lewin ve ark. (113) GnRH-a/HMG ile indüklenmiş sikluslarda P desteğine ilaveten verilen 2 mg E2 valeratın, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde LF boyunca serum E2 değerleri açısından gruplar arasında farklılığa neden olmadığını belirtmişlerdir. Serum E2 düzeylerinde tespit ettikleri bu benzerlik E2 desteğinin düşük dozda verilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu çalışmada LF E2 desteğinin klinik gebelik oranları üzerine herhangi bir faydasının olmadığı da bildirilmiştir (KGO; %28(P), %26.5(E2+P); P=NS). Bu iki çalışmanın ortak özelliği E2 ilavesine bizim çalışmamızdan geç ama erken LF'da başlanmasıdır.

Lukaszuk ve ark (114) P'a E2 ilavesi faydasının doz bağımlı olabileceğini düşünerek, hastalara OPU günü başlanmak üzere LF boyunca 0, 2, 6 mg/gün'lük dozda per oral E2 desteği vermişlerdir. Düşük doz E2 (2mg/gün) desteğinin yapıldığı grupta kontrol grubuna göre daha yüksek gebelik oranları elde edilmiştir (%32.8(E2+P), %23.1(P), P<.001). En iyi gebelik sonuçları ise yüksek doz E2 (6mg/gün) alan grupta tespit edilmiştir (%51.3).

İmplantasyon oranları ise sırayla, %9.8 (P), %17.8 (P+2mg E2) ve %29.9 (P+6mg E2) olarak bulunmuş (P<.001). Bu çalışmanın sonucundan farklı olarak, long protokol GnRH-a kullanımı ile yapılan indüksiyonlarda yüksek doz E2 desteğinin gebelik oranlarını anlamlı bir şekilde yükselttiği bildirilmiştir.

Fahri ve ark. (89) LF E2 desteğinin faydalı etkisinin kullanılan KOH protokolüne bağlı olabileceğini düşünerek; prospektif ve randomize bir çalışmada uzun ve kısa protokol GnRH-a kullanarak yaptıkları indüksiyonlarda, hCG günü E2 düzeyi>2500pg/dl olan 271 hastada P'a E2 ilavesinin etkisini araştırmış. Tüm hastalara OPU günü başlanmak üzere 150 mg/gün İM P verilirken çalışma grubuna P'a ilaveten ET sonrası 7.gün başlanmak üzere 2 mg/gün E2 valerate (per oral) verilmiş. Uzun protokol GnRH-a kullanılan protokollerde E2 desteğinin gebelik ve implantasyon oranlarını anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edilmiş. (GO; %39.6 (E2+P), %25.6 (P), P<0.05) (İO; %10.2 (P), %15.2 (E2+P), P<0.05). Bununla birlikte kısa protokol GnRH-a kullanımında LF E2 düzeylerinin yüksek kaldığını ve E2 desteğinin midluteal E2 düzeylerini yükseltmediği, gebelik oranlarını da arttırmadığı bildirilmiştir. (GO; %16.6 (P), %17.1 (E2+P), P=NS ) (İO; %7.5 (P), %8.0 (E2+P), P=NS ) Bizim çalışmamızdan farklı olarak E2 desteğine ET sonrası 7. gün başlanmış ve bizim kullandığımız doza göre daha düşük doz E2 verilmiştir. Bilindiği üzere transdermal yaklaşımla karaciğerin ilk geçiş etkisi bertaraf edilmekte oral kullanıma göre daha düşük dozlarda yüksek serum E2 düzeylerine ulaşılmaktadır.

Görkemli ve ark. (115), yaptıkları çalışmada, uzun protokol GnRH-a kullanılan 288 hasta siklusunda P'a 100 mcg/gün transdermal E2 desteğinin klinik ve devam eden gebelik oranını anlamlı bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir.(KGO; %9.5 (P), %31.4 (E2+P), P<0.05) (DGO; %9.5 (P), %24.3 (E2+P), P<0.05). Aynı zamanda E2 desteği verilen grupta klinik abortus oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(%0 (P), %6.8 (E2+P), P<0.05) Bu çalışmada E2 OPU akşamı başlanmak ve ET sonrası 12. güne kadar devam edilmek üzere transdermal olarak verilmiştir. Klinik abortus oranındaki anlamlı artışın nedeni LF E2 desteğinin OPU günü başlanmasına bağlı embriyo için toksik etki yapacak kadar yüksek E2 düzeylerine ulaşılmış olması olabilir. Fakat bu hipotez E2 desteği verilen gruptaki anlamlı artmış implantasyon oranlarını açıklamamaktır. Yine bu çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi 100 mcg/gün'lük transdermal E2 desteğinin serum E2 düzeylerini arttırdığı belirtilmiştir.

Bu çalışmalarda (89,114,115) her ne kadar metodolojileri farklı olsa da gebelik ve implantasyon oranlarında ortak artış bildirilmiştir. Dikkati çeken diğer bir ortak özellik ise,

aynı hastanın birden fazla yapılan sikluslarından elde edilen verilerin değerlendirilmesidir. Böyle bir durumda veriler uygun istatistiksel ayarlamalar yapıldıktan sonra değerlendirilmelidir.

GnRH-ant.'lerinin kullanıldığı bir çalışmada Fatemi ve ark. (116) tarafından P'a E2 ilavesinin gebelik oranlarını arttırmadığı gösterilmiştir. (n:201 PR; %26 (P), %29.7 (E2+P), P=NS) Yine Ceyhan ve ark.(117) fiks multidoz GnRH-ant kullanımında LUF E2 desteğinin gebelik oranlarında anlamlı değişiklik yapmadığını bildirilmiştir (Siklus başına klinik gebelik; %44.8 (P), %43.3 (E2+P), P=.72) Engman ve ark. (94) uzun protokol GnRH-a, GnRH-ant ve mikrodoz GnRH agonistlerini karşılaştırmış, çalışma grubuna ET günü başlanmak üzere P'a ilave 4 mg/gün vajinal mikronize E2 verilmiştir. Gebelik oluşması halinde E2 desteğine fetal kalp atımı görülen kadar devam edilmiştir. GnRH-ant kullanılan sikluslarda implantasyon, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarında farklılık tespit edilmezken, uzun protokol GnRH-a kullanımında E2 desteği yapılan grupta klinik gebelik oranları anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur. (%49.1 (E2+P), %71.2 (P), P=.0159). Fakat biyokimyasal abortus, implantasyon ve devam eden gebelik oranlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Vajinal E2 kullanımında uterusu ilk geçiş etkisi nedeniyle yüksek endometrial E2 düzeyleri oluşmaktadır. Serum E2 düzeyleri aynı miktarda oral kullanıma göre vajinal kullanımda 10 kat yüksek, yine endometrial E2 düzeyleri 70 kat yükselmektedir (93). Biyokimyasal abortus ve implantasyon oranları benzer bulunan bu çalışmada anlamlı düşük klinik gebelik oranları kullanılan doz ve verilme yoluna bağlı endometrial E2 düzeylerinin çok yükselmesinin embriyo üzerinde direkt toksik etkisine bağlı olabilir.

Genel olarak GnRH-ant ile KOH yapılan sikluslarda LF E2 ilavesinin, GnRH-a kullanımında gösterilebilen olumlu etkisi tespit edilememiştir. Konu ile ilgili yapılan çalışma sayısı az olsa da; bu farklılık analog ve antagonistlerin farklı etki mekanizmalarına bağlanabilir. Antagonistlerin ovarial granuloza-lutein hücre steroidogenezisi üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir (119). Kısa etki süreleri LF boyunca hormonal düzeyleri sürekli direkt etkilemesini önlemektedir. Bununla birlikte antagonist sikluslarındaki azalmış oosit sayısının da bu farkı açıklayabileceği bildirilmiştir (120).

Serna ve ark. (107) yaptıkları 2 aşamalı çalışmada; 20 oosit donörünün GnRH-ant ve GnRH-a kullanılan sikluslarında, hastaların hCG ve OPU günü, OPU sonrası 3, 6, 9. günlerde E2 düzeyleri bakılmıştır. Gruplar arasında serum E2 düzeylerinde farklılık izlenmezken, 6.-9. günler arası E2 düzeylerinde dramatik düşüşler tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın 2. aşamasından çıkan sonuca göre, long protokol GnRH-a kullanılan 160 hastada P'a ET günü



başlanmak üzere 100 mcg/gün'lük transdermal E2 ilavesinin, bizim elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde klinik gebelik ve implantasyon oranlarında anlamlı farklılığa neden olmadığı bildirilmiştir. (KGO; %41.8 (E2+P), %42 (P), P=.98) (İO; %28.9 (E2+P), %34.9 (P), P=.27) Yine OPU sonrası bakılan E2 düzeylerinin, bizim çalışmamızdaki gibi gruplar arasında benzer olduğunu bildirmiştir. Bu benzerlik, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da E2 verilmeyen grupta implantasyon oranlarının daha yüksek olmasına bağlı gibi görünmektedir. Gebeliğin E2 düzeylerini yükseltmesi nedeniyle, verilen E2 desteğinin serum E2 düzeylerine olan etkisini incelemek için gruplar arasında gebelik oluşmayan hastaların E2 düzeylerinin karşılaştırılması gerekir. Bizim çalışmamızda gebelik oluşmayan hastalarda, E2 desteği verilen grupta E2 değeri (379±202.3 pg/mL) , E2 desteği verilmeyen gruba göre (202.3±166.8 pg/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durum 100mcg/gün transdermal E2 desteğinin serum E2 düzeylerinde yükselme sağladığını göstermektedir. Transdermal E2 desteğine OPU akşamında başlamamızın nedeni ise, her ne kadar E2 düzeylerindeki dramatik düşüş OPU sonrası 6-9. günler arası olarak bildirilse de, PKOS gibi hCG günü E2 düzeyi yüksek hastalarda bu dramatik düşüşün daha erken ortaya çıkabileceği düşüncesidir.

Fatemi ve ark. (82) stimüle edilen sikluslarda ortaya çıkan LF defektinin suprafizyolojik steroid düzeylerine bağlı olduğunu, dolayısıyla mild stimülasyon protokolleri ile ortaya çıkan bu defektin elimine edilebileceğini veya etkisinin azaltılabileceğini bildirmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda gebelik oluşmayan hastalarda toplanan oosit sayısı (13.7±3.5) , gebelik oluşan hastalara (12.1±3.02) göre anlamlı olarak yüksek bulundu (P<0.05). Buradan özellikle PKOS gibi yüksek yanıtı hastalarda mild stimülasyonlar ile toplanan oosit sayısının azaltılması ile gebelik oranları artırılabilir sonucuna varabiliriz. Yine gruplar arasında gebelik oluşan hastaların toplanan oosit ve M2 oosit sayısı karşılaştırıldığında; E2 desteği verilmeyen grupta toplanan oosit sayısı (13.38±2.53--10.6±3.01) ve M2 oosit sayısı (11.4±2.3--9.0±2.5) anlamlı olarak fazla bulundu (P=0.01). Buradan da toplanan oosit ve M2 oosit sayısı fazla olan hastalarda LF E2 desteğinin gebelik oranlarını azalttığı sonucuna varabiliriz.

Friedler ve ark. (121) ise E2' nin universal verilişinden ziyade midluteal E2'de önemli düşüşü olan hastaların bu yaklaşımdan yarar görebileceğini bildirmişlerdir. Fakat bu düşüşün tespit edildiği an CL'un kurtarılması için geç kalınmış olabilir.

Tarek A Gelbaya ve ark.nın 2008' de konu ile ilgili yaptığı metaanalizde, LF'da P Desteğine E2 ilavesinin açık bir faydasının olmadığı bildirilmiştir (122).

ET sonrası 7. gün P değerlerinin benzer bulunması her iki grupta kullanılan P desteğinin aynı miktarda olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda beklediğimiz aksine E2 desteği verilen grupta gebelik ve implantasyon oranlarını, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük bulduk (GO; %43.3 (E+P), % %53.3 (P), P=0.43) (İO; %21.5 (E2+P), %30 (P), P=0.2). Yine klinik gebelik oranları, E2 desteği verilen grupta (%33.3), E2 verilmeyen gruba göre (%46.7) anlamlı olmasa da daha düşük bulundu (P=0.29).

Bu sonucun olası nedeni ise zaten yüksek olan E2 değerlerinin OPU günü başlanan E2 desteği ile embriyo için toksik ve endometrial reseptiviteyi bozabilecek daha yüksek seviyelere ulaşması olabilir. Yine elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda daha önceki çalışmalarda bildirilen LF E2 yüksekliğinin implantasyonu desteklemekten çok yansıttığı sonucuna varabiliriz.

Sonuç olarak, çalışmamızın sonuçlarına göre PKOS' lu hastalarda OPU sonrası başlanılan LF 100mcg/gün'lük transdermal E2 desteği gebelik ve implantasyon oranlarını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşürmektedir. Belki aynı metodoloji ile yapılacak daha fazla hasta sayısı bu farkı anlamlı düzeye getirebilir. Özellikle PKOS' lu hastalarda uygulanacak mild stimülasyonlar sonucunda daha az oosit elde edilmesi, ulaşılabilecek daha düşük maksimum E2 değerleri gebelik oranlarını belki arttırabilir. LF E2 desteği uygulanacaksa, OPU sonrası 6. günden önce başlanılmaması embriyo üzerine toksik etkiyi azaltabilir ve endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilemeyebilir. Yine yapılacak çalışmalarla OPU'dan sonraki günlerde başlanan, hastadan hastaya değişecek esnek doz seçimiyle LF E2 desteğinin etkisi daha açık bir şekilde ortaya koyulabilir.

Daha güvenilir sonuçlar açısından daha geniş, iyi dizayn edilmiş (metodolojileri aynı olan), çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalarla LF E2 desteğinin rolünün, uygulanacak doz ve kullanım yolu açısından optimal rejimin belirlenmesi gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, uzun protokol gonadotropin analogu kullanılan Polikistik Over Sendromu tanısı almış hastaların kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sikluslarında luteal faz östradiol desteğinin gebelik ve implantasyon oranlarına etkisi araştırılmıştır.

Transfer sonrası 7. gün bakılan serum östradiol düzeyleri her iki grupta benzer olarak bulunmuştur( $p>0.05$ ). Gebelik oluşmayan hastaların E2 düzeyleri, E2 desteği alan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Sonuç olarak 100mcg/gün'lük transdermal E2 desteği serum E2 değerlerini yükseltmektedir. Yine gebelik ve implantasyon oranları gruplar arası benzer bulunmuştur ( $P>0.05$ ).

Ancak vaka sayısının az olması nedeni ile, multimerkezli, metodolojileri aynı olan, randomize kontrollü çalışmalar ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır.

## 7. ÖZET

**GİRİŞ:** Anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni Polikistik over sendromu (PKOS)'dur. IVF siklusları için pituitier supresyon yapılan kontrollü ovarian hiperstimülasyonlarda hormonal destek uygulanmadıkça mid luteal fazda östrojen ve Progesteron düzeyleri düşmekte, bu da gebelik ve implantasyon oranlarının düşmesine neden olmaktadır. İmplantasyon oranını artıracak luteal faz desteğinin gerçek mekanizması açık değildir.

**AMAÇ:** ICSI-ET uygulanan PKOS' lu hastalarda luteal faz östrojen desteğinin gebelik ve implantasyon oranlarına etkisini araştırmak.

**ÇALIŞMA:** Prospektif klinik gözlemsel çalışma. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp fakültesi hastanesi Etik kurulunun 26.09.2008 gün ve 2008/268 sayılı kararı ile başlatılmıştır.

**YÖNTEM:** ICSI-ET kararı verilen PKOS' lu infertil hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalara indüksiyon önceki siklusun 21. günü GnRH analogu başlandı. Adetin 2. günü rFSH ve/veya hMG kullanılarak kontrollü ovarian hiperstimülasyon uygulandı. hCG günü bakılan E2 düzeyi 2000' in üstünde olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümüne OPU günü başlanmak üzere intramüsküler 50 mg/gün progesteron verildi. Hastaların 30' una OPU akşamı başlanmak ve transfer sonrası 12. güne kadar devam edilmek üzere 100 mcg/gün transdermal östradiol verilirken kontrol grubundaki 30 hastaya östrojen verilmedi. Tüm hastaların transfer sonrası 7. gün E2 ve Progesteron düzeylerine, 12. gün endojen  $\beta$ -hCG düzeylerine bakıldı. 12. gün  $\beta$ -hCG düzeyi (+) olan hastalar 1 hafta sonra transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi.

**DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER:** İndüksiyon süresi, kullanılan gonadotropin dozu, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, transfer sonrası 7. gün E2 ve progesteron düzeyleri, gebelik (12. gün bakılan  $\beta$ -hCG (+)'liği) ve implantasyon oranları (transfer edilen embriyo başına kavitede izlenen gestasyonel kese sayısı) değerlendirildi.

**BULGULAR:** Transfer sonrası 7. gün bakılan Östradiol değerleri gruplar arasında benzer olarak bulundu ( $P>0.05$ ). Yine gebelik ve implantasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0.05$ ).

**SONUÇ:** ICSI-ET uygulanan PKOS' lu hastalarda luteal faz estrojen desteği gebelik ve implantasyon oranlarını anlamlı olarak değiştirmemektedir. Daha geniş serilerde, iyi dizayn edilmiş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** PKOS, ICSI-ET, long protokol GnRH analogu, luteal faz östrojen desteği

## 8. SUMMARY

**INTRODUCTION:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of anovulatory infertility. In cases of pituitary suppression for IVF cycles when hormonal supplementation is not given in controlled ovarian hyperstimulation; midluteal phase estrogen and progesterone level will fall. And this will lead to decreased pregnancy and implantation rates. The real mechanism of luteal phase supplementation in increasing implantation rate is not clear.

**Aim:** To investigate the effect of luteal phase estrogen supplementation in PCOS patients that undergo ICSI- ET.

**The Study:** This is a prospective clinical observational study. The study was started after the decision of the ethical committee numbered 2008/268 dated 26.09.2008 of Meram Faculty of Medicine Selcuk University.

**METHOD:** Infertile patients with PCOS who were decided to have ICSI-ET were included in the study. GnRH analogues were started for all the patients on the 21st day of the cycle preceding the induction. Controlled ovarian hyperstimulation was applied using rFSH and/or hMG started on the second day of menstruation. 60 patients that had E2 level of more than 2000 on the day of hCG were included in the study. All patients were given intramuscular progesterone 50 mg/day being started on the day of OPU. Transdermal estradiol 100mcg/day was given to 30 patients being started on the evening of the OPU and continued to the 12th day after transfer. The other 30 patients of the control group were not given estrogen.

For all patients E2 and progesterone levels were measured on 7th day and endogenous hCG level was measured on 12th day after the transfer. Patients with (+) hCG level on the 12 th day were examined by transvaginal ultrasonography after 1 week.

**THE EVALUATED PARAMETERES:** The duration of the induction, the dose of the used gonadotrophines, the number of collected oocytes, M2 oocyte number, the number of transferred embryos, the level of E2 and progesterone on the 7th day after the transfer, pregnancy (positive  $\beta$ -hCG on 12th day) and implantation rate (the number of gestational sacs seen in the cavity/ number of transferred embryos) were evaluated.

**RESULTS:** The estradiol level on the 7th day found to be similar between the two groups ( $P>0.05$ ). Also no statistically significant difference was found in the pregnancy and implantation rate between the 2 groups ( $P>0.05$ ).

CONCLUSION: Luteal phase estrogen supplementation for PCOS patients that undergo ICSI-ET found to have no effect on pregnancy and implantation rate. More wide well designed multicentred randomized controlled studies are needed on that subject.

KEY WORDS: PCOS, ICSI-ET, Long protocol GnRH analogues, luteal phase estrogen supplementation.

## 9. KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7 th Edition, 2007: 470-491,1177-1205
2. Hamilton-Fairley D, Kiddy. D, Watson H, Sagle M, Franks S. Low dose gonadotropin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. Human Reprod 1991;6: 1095-1099
3. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2745-9.
4. Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. Minerva Ginecol 2003; 55:425-39
5. Adashi EY, Rock JA, Resonwacks Z, Reproductive endocrinology surgery and technology. 1996; 60: 1208-1223
6. Adashi EY, Resnick CE, Hernandez ER. In vivo regulation of granulosa cell somatomedin C, insulin like growth factory-1 receptors, Endocrinology 1989; 122: 1383.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Fertility Clinical Guideline, February 2004;60
8. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1990; 5: 357-376.
9. Flemming R,Coutts JR.Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. Fertil Steril 1986;45:226-230
10. Pabuccu R,Akar M.E.Luteal Phase support in assisted reproductive technology.Curr Opinion in obstetrics ans Gynecology 2005;17:277-281
11. Hutchinson-Williams K,Lunenfeld B,Diamond M,Lagy G,Boyers S,De Cherney A.Human chorionic gonadotropin,estradiol,and progesterone profiles in conception

- and non-conception cycles in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989;52:441-5
12. De\_Ziegler D, Bouchard P. Understanding endometrial physiology and menstrual disorders in the 1990s. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:378-88
  13. De-Hertogh R, Vanderheyden I, Glorieux B, Ekka E. Oestrogen and progesterone receptors in endometrium and myometrium at the time of blastocyst implantation in pregnant diabetic rats. *Diabetologia* 1989;32:568-72
  14. Fritz MA, Westfahl PK, Graham RL. The effect of luteal phase estrogen antagonist on endometrial development and luteal function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1006-13
  15. Goldstein D, Zuckerman H, Harpaz S, Barkai J, Geva A, Gordon S, et al. Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1982;37:348-54
  16. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386-399
  17. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
  18. Acien P, Ouereda F, Matallin P. et al. insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
  19. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999: 18: 403-413.
  20. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999;14: 2720-2723.
  21. Marshall JC and Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323
  22. Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55:1195-96 .



23. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903.
24. Hague WM, Adams J, Algar V, et al. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol*-1990; 32: 407-415.
25. Ober C, Weil S, Steck T, et al. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated With human leukocyte antigen DQAI\*0501. *Am J Obsict Gynecol.* 1992; 167: 1803-1806
26. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1984;2:244-246.
27. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R\V, Franks S. Hypersecretion of androstenodione by isolated thecal celis from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.
28. Gonzoles F,Hatala DA, Speroff L.Basal and dynamic responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Am J Obstet Gynec* 1991; 165: 535-541.
29. Yen SSC. The PCOS. *Clinical Endoc* 1980 ;12 :177-207..
30. Casper RF, Greenblatt EM. Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1990; 8: 208-210.
31. Franks S.Policystic ovarian syndrome. (Rewiev) *European Journal Medicine* 1995; 13: 853-861.
32. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
33. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic rewiev and meta-analysis. *Bmj* 2003; 327: 951-3.

34. 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.
35. Townsend SL, Brown JB, Johnstone JW. induction of ovulation. *J Obstet Gynaecol British Commonwealth* 1966; 73: 529-535.
36. Brown JB. Pituitary control of ovarian function-concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust NZJ. Obstet Gynaecol* 1978; 18: 46-54.
37. Rabau E, David A, Serr DM, Maschiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotroph ins for anovulation and sterility: Results of 7 year treatment. *Am J Obstet Gynaecol* 1967:98:92-98.
38. 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.
39. McGovern P, QuagHarello J, Amy M. Relationship of within-patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989; 51: 1019.
40. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993;8:653-659.
41. Önvural A:İnfertilitede GnRH ve Analoglarının Kullanımı: in obstetrik ve jinekoloji sürekli Eğitim Dergisi. Ovulasyon İndüksiyonu Yardımcı Üreme Teknikleri (Eds. Tavmergen E. ) 1997; 1:3-4,254-274.
42. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 1988;297(6655): 1024-6.
43. Hughes EG, Fedorlcow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992:58(5):888-96.
44. Felberbaum R, Diedrich K. Ovarian stimulation for in-vitro fertilization /intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and gonadotrophin\_releasing

- hormone analogues:agonists and antagonists. Hum Reprod 1991; 14 (supp /1):207-221
45. Janssens RM,Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R,Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J.Dose finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective randomized, double blind, placebo\_controlled study. Hum Reprod 2000; 15:2333.
  46. Daya S, Gonadotrophin releasing hormone agonist protocols fot pituitary desensitization in in-vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles, Cochrane Database Syst Rev 2000,CD001299
  47. Meldrum DR,Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation ond dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression, Fertil Steril 1988;50: 400.
  48. Urbancsek J,Witthaus E, Midluteal buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in-vitro fertilization, Fertil Steril 65: 966, 1996.
  49. Ron-El R, Hermann A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E, Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropins protocols in a randomized prospective study, Fertil Steril 55: 574, 1991.
  50. Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormone. In Katzung BG (ed), Basic and clinical pharmacology. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
  51. Olivennes F. LH and GnRH antagonists. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002;31(2Pt2):1S25-7.
  52. Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR). Cetrotide. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 13 April 1999 CPMP/2979/98.
  53. Olivennes F. LH and GnRH antagonists. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002;31(2Pt2):1S25-7.
  54. Diedrich K, Ludwig M, Felberbaum RE. The role of gonadotropin releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. Semin Reprod Med 2001 ;19(3):213-20.

55. Branch DW, Scott JR: Earlay pregnancy loss. In Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF (eds): Danforth's Obstetric and Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williamsand Wilkins, Ninth Editio, 2003, pp 75-88.
56. Paria BC, Lim H, Das SK, et all. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. Semin Cell Dev Biol 2000; 11: 67-76.
57. Edwards RG, Steptoe PC. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 737-756.
58. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A et all. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. Hum Reprod 1992; 7: 1225-9.
59. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. A Prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. Hum Reprod 1993; 8: 40-5.
60. Smitz J, Devroey P, Camus M, et all. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH agonist/HMG treatment for superovulation in IVFor GIFT. Hum reprod 1988; 3: 585-590.
61. Devreker F, Govaerts I, Bertrand E, Van den Bergh M, Gervy C, Enlert Y. The long acting gonadotrophin releasing hormone analogues impaired the implantation rate. Fertil Steril 1996; 65: 122-6.
62. Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, et all. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. Fertil Steril 1997; 67: 521-26.
63. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden B. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotrophin releasing hormone agonist follicle stimulating hormone ovulation induction for in vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 3203-3205.
64. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta analysis of randomized trials. Fertil Steril 1994; 61: 1068-1076.

65. Balasch J, Jove I, Marquez M, Vanrell JA. Hormonal and histological evaluation of the luteal phase after combined GnRH-agonist/gonadotrophin treatment for superovulation in IVF and GIFT. *Hum Reprod* 1991; 6: 914-917.
66. Kerin JF, Broom TJ, Ralph MM, Edmonds DK, Warnes GM, Jeffrey R, Crocker JM et al. Human luteal phase function following oocyte aspiration from the immediately preovulatory graafian follicle of spontaneous ovular cycles. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1021-1028.
67. Miyake A, Aono T, Kinugasa T, Tanizawa O, Kurachi K. Suppression of serum levels of luteinizing hormone by short- and long-loop negative feedback in ovariectomized women. *J Endocrinol* 1979; 80: 353-356.
68. Tavaniotou A, Devroey P. Effect of human chorionic gonadotrophin on luteal luteinizing hormone concentrations in natural cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: 654-655.
69. Albano C, Smits J, Tournaye H, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Luteal phase and clinical outcome after human menopausal gonadotropin/gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for ovarian stimulation in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1999; 14: 1426-30.
70. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 84-90.
71. Auletta FJ, Caldwell BV, van Wagenen G, Morris JM. Effects of postovulatory estrogens on progesterone and prostaglandin F levels in the monkey. *Contraception* 1972; 5: 411-16.
72. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 236-242.
73. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 1061-1067.
74. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: Importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990; 53: 870-874.

75. Kolibianakis EM, Devroey P. The luteal phase after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(Suppl 1): 26-35.
76. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1968-1974.
77. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 9: 2287-99.
78. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004830..
79. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod* 2004; 19: 1806-1810.
80. De Ziegler D, Seidler L, Scharer E, Bouchard P. Non-oral administration of progesterone: experiences and possibilities of the transvaginal route. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84: 127-133.
81. Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utregestan capsules, used for luteal phase support. *Fertil Steril* 2007; 87: 83-87.
82. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod* 2007; 13(Suppl. 6): 581-590.
83. Hutchinson-Williams KA, DeCherney AH, Lavy G, Diamond MP, Naftolin F, Lunenfeld B. Luteal rescue in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1990; 53:495-501.
84. Anthony FW, Smith EM, Gadd SC, Masson GM, Chard T, Perry L. Placental protein 14 secretion during in vitro fertilization cycles with and without human chorionic gonadotropin for luteal support. *Fertil Steril* 1993; 59: 187-191.
85. Honda, Hiroshi Fujiwara, Shigetoshi Yamada Fujita K, Nakamura K, Nakayama T, Higuchi T, Ueda M, Maeda M, Mori T. Integrin  $\alpha 5$  is expressed on human luteinizing granulosa cells during corpus luteum formation, and its expression is enhanced by human chorionic gonadotrophin in vitro. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 979-984.

86. Ghosh D, Stewart DR, Nayak NR, Lasley BL, Overstreet JW, Hendrickx AG, Sengupta J. serum concentrations of oestradiol-17 beta, progesterone, relaxin and chorionic gonadotrophin during blastocyst implantation in natural pregnancy cycle and in embryo transfer cycle in the rhesus monkey. *Hum Reprod* 1997; 12:914-920.
87. Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grove D. Luteal phase support in invitro fertilization: meta-analysis of randomized trials. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 67-74.
88. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 452-466.
89. Farhi J, Weisman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761-766.
90. Araujo E Jr, Bernardini L, Frederick JL, Asch RH, Balmececa JP. Prospective Randomized comparison of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11(2): 74-8.
91. Falck B, Site of production of estrogen in the rat ovary as studied in microtransplants, *Acta Physiol Scand* 1959;163 (Suppl 47): 1.
92. Stumpf PG.: Pharmacokinetics of estrogens. *Obstet. Gynecology*, 1990; 75: 9S.
93. Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1480-3.
94. Engmann L, Diluigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 554-61.
95. Stewart DR, Overstreet JW, Nakjama ST, Lasley BL. Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1470-6.
96. Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR, Kamel F, McConaughy DR, Musey PI, et al. preimplantation hormonal differences between conception and non-conception menstrual cycles of 32 normal women. *Hum Reprod* 1997;12: 2607-13.

97. Sharara FI, McClamrock HD. Ratio of estradiol concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration to mid-luteal estradiol concentration is predictive of in-vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 2777-82.
98. Fujimato A, Osuga Y, Fujiwara , Yano T, Tsutsumi O, Momoeda M,et al. Human chorionic gonadotrophin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate inpatients with low late,mid-luteal estradiol levels in IVF cycles .*J Assisted reprod genetics*2002;19: 50-4.
99. Muasher S, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS,Jones HW Jr. Luteal phase estradiol and progesterone in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1984; 41: 838.
100. Nylund L, Beskow C, Carlstorm K:The early luteal phase in successful and unsuccessful implantation after IVF-embryo transfer . *Hum Reprod* 1990; 5: 40-42.
101. Hung Yu Ng E, Shu Bii Yeung W,Yee Lan E, Wai Ki So W,Chung Ho P. A rapid decline in serum oestradiol concentrations around the mid-luteal phase had no adverse effect on outcome in 763 assisted reproduction cycles. *Hum Reprod* 2000; 115(9): 1903-1908.
102. Stavreus-evers A,Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 2001;76(4): 782-91.
103. Nikas G,Psychoyos A. Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium. Clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 129-42.
104. Vlahos N,Lipari C,Bankowski B, Lai T, King J, Shih I, et al. Effect of luteal phase support on endometrial L-slectin ligand expression following recombinant follicle stimulating hormone and ganirelix acetate for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4043-9.
105. Martel D.Monier MN, Roche D, Psychoyos A. Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Hum Reprod* 1991;6: 597-603.
106. Valbuena D, Martin C, De paplo JL, Ramohi J,Pellicer A,Simon C. Increasing levels of oestradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001; 76(5): 962-968.



107. Serna J, Cholquevilque J, Cela V, Martinez-Salazar J, Requena A, Garcia\_Velasco J. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2008; 90(6): 2190-2195.
108. Forman R, Fries N, Testart J, Balaish\_allan J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentration on embryo implantation. *Fertil Steril* 1988; 49: 118-22.
109. Kapetannakis E, Pantos KJ. Continuation of a donor oocyte pregnancy in menopause without early pregnancy support. *Fertil Steril* 1990; 54: 1171-3.
110. Stassart JP, Corfman RS, David Ball G. Continuation of a donor oocyte pregnancy in a functionally agonadal patient without early estrogen support. *Hum Reprod* 1995; 10: 3061-3.
111. Droesch K, Navot D, Scott R, Kreiner D, Liu HC, Rosenwaks. Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation. *Fertil Steril* 1988; 50(6):931-4.
112. Devroey P, Plermo G, Bougain C, Van Waesberghe L, Smitz J, Van Steirteghem AC. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil* 1989; 34(3): 188-93.
113. Lewin A, Benhushan A, Mezker E, Yanar N, Schenker JG, Goshan R. The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization-embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. *Fertil Steril* 1994; 62(1): 121-5.
114. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2005; 83:1372-6.
115. Gorkemli H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone plus estradiol for luteal phase support in ICSI\_ET cycles. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:140-4.
116. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Donoso P, Papanikolaou E, et al. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21:2628-32.

117. Ceyhan T, Basaran M, Duru NK, Yılmaz A, Göktolga Ü, Baser İ. Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study. *Fertile Steril* 2007; article is not pressed.
118. Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1480-3.
119. Minaretzis D, Alper MM, Oskowitz SP, Lobel SM, Mortola JF, Pavlou SN. Gonadotrophin-releasing hormone antagonist versus agonist administration in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation : cycle performance and in vitro steroidogenesis of granulosa\_lutein cells. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1518-25.
120. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization –embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrolix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril* 2000; 73: 314-20.
121. Friedler S, Zimmerman A, Schachter M, Raziel A, Strassburguer D, Ron El R. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after in vitro fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. *Fertil Steril* 2005; 83: 54-60.
122. Tarek AG, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Luciano GN. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90(6): 2116-2125.

## 10. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanı ve tez hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu'na, Prof. Dr. Cemalettin Akyürek, Prof. Dr. Nedim Çiçek, Prof. Dr. Metin Çapar, Doç. Dr. Ali Acar, Doç. Dr. Çetin Çelik, Doç. Dr. Hüseyin Görkemli, Yrd. Doç. Dr. Kazım Gezinç, Yrd. Doç. Dr. Osman Balcı ve Yrd. Doç. Dr. Suna Özdemir'e,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kadın doğum anabilim dalı hemşire ve personellerine,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her türlü zorluğun üstesinden gelmemi sağlayan değerli eşim Mehmet Çiftçi'ye, kayınvalideme, anneme, babama ve kardeşlerime, teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Gülnur ÇİFTÇİ**

**KONYA/2009**