T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE OLGULARINDA ERKEN FOLİKÜLER FAZDAKİ LH SEVİYESİNİN KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMÜLASYON PROTOKOLÜNDEKİ İLAÇ SEÇİMİNE ETKİSİ

Dr. Burak Hazine

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE OLGULARINDA ERKEN FOLİKÜLER FAZDAKİ LH SEVİYESİNİN KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMÜLASYON PROTOKOLÜNDEKİ İLAÇ SEÇİMİNE ETKİSİ

Dr. Burak Hazine

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semra Kayataş Eser

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İİ
KISALTMALAR ..... İİİ
TABLOLAR ..... İV
ŞEKİLLER V
ÖZET ..... Vİ
ABSTRACT ..... Vİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. MENSTRÜEL SİKLUS FİZYOLOJİSİ 4
2.2. İN VİTRO FERTİLİZASYON 8
2.3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ 9
2.4. İNFERTİLİTE NEDENLERİ 17
2.5. OVULASYON İNDÜKSİYONU 22
2.6. KONTROLLÜ OVERYEN HİPERSTİMULASYON 24
2.7. FOLİKÜL ASPİRASYONU VE FERTİLİZASYONU 30
2.8. EMBRİYO YÖNETİMİ 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER 37
5. BULGULAR 38
6. TARTIŞMA 50
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 54
8. KAYNAKÇA 55
9. ÖZGEÇMİŞ 66

TEŞEKKÜR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde aldığım uzmanlık eğitimi sürecinde emekleri ve bana kattığı her detay için başhekimimiz ve tez danışmanım Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlık süremin büyük kısmında eğitim sorumluluğumuzu üstlenen, her sıkıntımızda yanımızda olan Doç. Dr. Mustafa Eroğlu'na,

Asistanlığımın son yılında eğitim sorumlumuz olan, bu zorlu süreçte desteğini her zaman hissettiğim hocam Doç. Dr. Sadık Şahin'e,

Uzmanlık tez sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Evrim Bostancı Ergen'e, uzmanlık tezimle alakalı yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Enis Özkaya ve Yard. Doç. Dr. Müşerref Banu Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim süresinde tecrübe ve bilgileriyle hepimize örnek olan tüm hocalarıma ve hastane uzman kadrosuna,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma, hastane çalışanlarına, daima yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Burak Hazine

İstanbul - 2020

KISALTMALAR

AMH : Antimüllerian Hormon
E2 : Estradiol
FSH : Follikül Stimülan Hormon
GIFT : Gamet intrafallopian transferi
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH-a : Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
hCG : Human Koryonik Gonadotropin
HMG : Human Menopozal Gonadotropin
HSG : Histerosalpingografi
ICSI : İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IM : İntramuskuler
IUI : İntrauterin İnseminasyon
IU : İnternasyonel ünite (mIU/mL)
IVF : İn Vitro Fertilizasyon
KOH : Kontrollü Overyen Hiperstimülasyon
LH : Luteinizan Hormon
MESA : Mikroepididimal sperm aspirasyonu
MII Oosit : Metafaz 2 oosit
OPU : Oosit Pick Up
OHSS : Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu
PKOS : Polikistik Over Sendromu
r-FSH : Rekombinant Folikül Stimülan Hormon
TESA : Testiküler sperm aspirasyon
TPMS : Total Progresif Motil Sperm
TSH : Tiroid Stimülan Hormon
USG : Ultrasonografi
YÜT : Yardımcı Üreme Teknikler

TABLOLAR

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün semen analizi referans değerleri.....15
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması.....18
Tablo 3. Açıklanamayan infertilite tedavi seçeneklerine göre gebelik oranları.....22
Tablo 4. TSRM KOH protokolleri ve doz seçimi.....26
Tablo 5. Oosit matürasyonunun değerlendirilmesi.....31
Tablo 6. Embriyo grade'lendirilmesi.....33
Tablo 7. Demografik özellikler.....38
Tablo 8. LH değerine göre hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri.....38
Tablo 9. LH değerlerine göre hastaların stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları.....39
Tablo 10. FSH/LH oranına göre hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri.....41
Tablo 11. FSH/LH oranına göre hastaların stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları.....42
Tablo 12. Gonadotropin preparatlarına göre hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri.....44
Tablo 13. Gonadotropin preparatlarına göre hastaların stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları.....45
Tablo 14. LH değeri ve verilen gonadotropin preparatlarına göre laboratuvar, ultrasonografi, stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları.....47

ŞEKİLLER

Şekil 1. Menstrüel siklus fizyolojisi: Hormonal, overyen ve endometrial değişiklikler 5
Şekil 2. YÜT ile sperm elde etme yöntemleri 16
Şekil 3. Uzun ve kısa KOH protokol örnekleri.....25
Şekil 4. Fertilizasyon sonrası embriyo gelişim aşamaları.....33

ÖZET

Amaç: Açıklanamayan infertilite olgularında erken foliküler fazda ölçülen LH seviyesinin kontrollü overyen hiperstimülasyon protokolündeki ilaç seçimine etkisinin araştırılması

Materyal ve Metod: Çalışmamızın materyalini 2017-2019 yılları arasında, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde IVF/ICSI tedavisi yapılmış 230 açıklanamayan infertilite tanılı hasta oluşturmaktadır. Çalışmaya en az bir yıldır düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonucu gebe kalamamış ve infertilite etimolojisi olarak açıklanamayan infertilite olan, ilk IVF denemesi olan, KOH için rekombinant FSH veya HMG kullanılan hastalar dahil edildi. Hastaların mensin 3. günü ölçülen hormon parametreleri kaydedildi. Tedavi sırasında prematür luteinizasyonu engellemek için gonadotropin başlangıcının 5. Gününden hCG gününe kadar GnRH antagonistleri kullanıldı. Gonadotropin başlangıcının 5. Gününde ve 8. Günden itibaren günlük E2 değerleri ölçüldü, 2-3 günde bir ultrasonografi taraması yapıldı. HCG yapıldığı gün E2 ve endometrial kalınlık ölçüldü. HCG sonrası 36. Saatte OPU, 2-3 gün sonrasında ise embriyo transferi yapıldı. Transfer sonrası 12. Günde beta HCG değeri >20 mIU/mL olan hastalar gebe kabul edildi.

Bulgular: LH değeri 3 IU'nin altında olan hastalarda, 3 IU'nin üstünde olan hastalara kıyasla gebelik oranı ve canlı doğum oranı açısından anlamlı fark saptanmadı. LH ≤ 3 IU olan hastalarda gebelik oranı %42, LH > 3 IU olan hastalarda gebelik oranı %43 ($p>0,05$) iken LH ≤ 3 IU olan hastalarda canlı doğum oranı %50, LH > 3 IU olan hastalarda canlı doğum oranı %65 bulundu ($p=0,1$). HCG günü E2 değeri LH ≤ 3 IU olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu (1310 pg/mL vs. 1573 pg/mL, $p<0,05$). Gonadotropin dozları, hCG günü endometrial kalınlık, toplam oosit sayısı ve fertilize olan oosit sayısı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). FSH/LH ≤ 3,5 IU olan hastalarda AMH ve antral folikül sayıları FSH/LH > 3,5 IU olan gruba göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (AMH için 3.3 vs. 1.9, $p<0,05$; antral folikül sayısı için 12.1 vs. 9.4, $p<0,05$). Toplam gonadotropin dozu FSH/LH ≤ 3,5 IU olan grupta anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır (2193 IU vs. 2642 IU, $p<0,05$). FSH/LH oranına göre gruplar arasında gebelik oranı ve canlı doğum oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). HMG verilen grupta r-FSH verilen gruba göre AMH ve antral folikül sayısı anlamlı

olarak daha düşük saptandı (AMH için 2.5 vs. 3.8, p<0,05; antral folikül sayısı için 11.1 vs. 12.7, p<0,05). Toplam gonadotropin dozu HMG verilen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (2491 IU vs. 1997 IU, p<0,05). Toplam oosit sayısı r-FSH verilen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (7 vs. 8.3, p<0,05). Gebelik oranları ve canlı doğum oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). LH ≤ 3 IU olan grupta HMG verilenlerde başlangıç gonadotropin dozu ve toplam gonadotropin dozu r-FSH verilenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). LH > 3 IU olan hastalarda r-FSH verilen grupta toplam oosit sayısı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). LH > 3 olan hastalarda HMG verilen grupta stimülasyon süresi anlamlı olarak daha uzundu (p<0,05). Gebelik oranı ve canlı doğum oranları açısından erken foliküler fazda görülen LH değeri ve verilen gonadotropin preparatı açısından gebelik oranları ve canlı doğum oranlarında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Açıklanamayan infertilite olgularında erken foliküler fazda bakılan LH değerine göre seçilecek gonadotropin preparatı gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilememektedir. LH değeri 3 IU'nin üstünde olan hastalarda r-FSH verilen grupta antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı HMG verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bununla birlikte LH değeri 3 IU'nin üstünde olan hastalarda HMG verilen grupta stimülasyon süresi r-FSH verilen gruba göre daha uzundur.

Çalışmamız sonuçları itibariyle bazal LH düzeyinin seçilecek gonadotropin preparatı, dozu ve siklus parametreleri ile ilişkisini araştıran daha geniş örneklem grubuyla planlanacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara referans olacak niteliktedir.

ANAHTAR KELİMELER: Gebelik sonuçları, HMG, IVF, ICSI, LH, RFSH

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of LH level measured in the early follicular phase on drug selection in the controlled ovarian hyperstimulation protocol in unexplained infertility cases

Materials and Methods: The material of our study consists of 230 patients with a diagnosis of unexplained infertility who received IVF/ICSI treatment in the IVF unit of Zeynep Kamil Women and Children's Health Training and Research Hospital between 2017-2019. Patients who could not conceive as a result of regular and unprotected sexual intercourse for at least one year and who had infertility that could not be explained as the etymology of infertility, who were the first IVF trial and who used recombinant FSH or HMG for KOH were included in the study. Hormone parameters measured on the 3rd day of menstruation were recorded. During the treatment, GnRH antagonists were used from the 5th day of the gonadotropin initiation to the day of hCG to prevent premature luteinization. Daily E2 values were measured on the 5th day of gonadotropin initiation and from the 8th day, and an ultrasonography scan was performed every 2-3 days. E2 and endometrial thickness were measured on the day of HCG administration. OPU was performed at 36th hour after HCG and embryo transfer was performed 2-3 days later. Patients with beta HCG value above 20 mIU / mL on the 12th day after the transfer were accepted as pregnant.

Results: There was no significant difference in terms of pregnancy rate and live birth rate in patients with LH value below 3 IU compared to patients with LH above 3 IU. The pregnancy rate in patients with LH ≤ 3 IU was 42%, while the pregnancy rate in patients with LH> 3 IU was 43% (p> 0.05), while the live birth rate in patients with LH ≤ 3 IU was 50%, the live birth rate in patients with LH> 3 IU 65% was found (p = 0.1). The E2 value on the day of HCG was significantly lower in the group with LH ≤ 3 IU (1310 pg / mL vs. 1573 pg / mL, p <0.05). There was no difference between the groups in terms of gonadotropin doses, hCG day endometrial thickness, total oocyte count and fertilized oocyte count (p> 0.05). In patients with FSH / LH ≤ 3.5 IU, AMH and antral follicle counts were significantly higher than the group with FSH / LH> 3.5 IU (3.3 vs. 1.9 for AMH, p <0.05; for antral follicle number 12.1 vs. 9.4, p <0.05). Total gonadotropin dose was significantly lower in the group with FSH / LH ≤ 3.5 IU (2193 IU

vs. 2642 IU, p <0.05). According to FSH / LH ratio, no significant difference was found between the groups in terms of pregnancy rate and live birth rates (p> 0.05). The number of AMH and antral follicles were found to be significantly lower in the HMG-treated group than the r-FSH-treated group (2.5 vs. 3.8 for AMH, p <0.05; for the number of antral follicles 11.1 vs. 12.7, p <0.05). Total gonadotropin dose was significantly higher in the HMG group (2491 IU vs. 1997 IU, p <0.05). Total oocyte count was significantly higher in the r-FSH group (7 vs. 8.3, p <0.05). There was no significant difference between the groups in terms of pregnancy rates and live birth rates (p> 0.05). In the group with LH ≤ 3 IU, the initial gonadotropin dose and total gonadotropin dose were significantly higher in those given HMG compared to those given r-FSH (p <0.05). In patients with LH> 3 IU, the total oocyte count was significantly higher in the r-FSH group (p <0.05). In patients with LH> 3, the duration of stimulation was significantly longer in the HMG group (p <0.05). In terms of pregnancy rate and live birth rates, there was no significant difference in pregnancy rates and live birth rates in terms of LH value seen in the early follicular phase and gonadotropin preparation (p> 0.05).

Conclusion: In unexplained infertility cases, the gonadotropin preparation to be chosen according to the LH value measured in the early follicular phase does not affect pregnancy and live birth rates. In patients with LH value above 3 IU, the number of antral follicles and the number of collected oocytes in the r-FSH group were significantly higher than the group treated with HMG. However, in patients with an LH value above 3 IU, the stimulation time is longer in the group treated with HMG than in the group given r-FSH.

According to the results of our study, it will be a reference to prospective randomized controlled studies that will be planned with a larger sample group that investigates the relationship between the basal LH level and the gonadotropin preparation, dose and cycle parameters.

KEYWORDS: HMG, IVF, LH, Pregnancy outcome, RFSH

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl, 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay boyunca gebelik oluşmaması olarak tanımlanır.

Korunmasız ve düzenli ilişkiye giren sağlıklı çiftlerin yaklaşık %90'ı bir yıl içerisinde gebelik elde etmektedir. İnfertilite problemi toplumun yaklaşık %10-15'ini etkiler. Bu oran, yaşla birlikte artar ve 40 yaşın üzerinde fertilitedeki azalma daha hızlıdır. [1]

Primer infertilite, daha önce hiç gebelik yaşamamış nullipar kadınlar için kullanılır, daha önce gebelik yaşamış ama sonrasında bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamamış çiftler için sekonder infertilite terimi kullanılır.

Toplumlar ve yaş grupları arasında farklar olmasına rağmen infertilite sebepleri ve görülme sıklıkları genel olarak şu şekildedir [2]:

- Erkek faktörü (%26)
- Ovulasyon bozuklukları (%21)
- Tubal faktörler (%14)
- Endometriozis (%6)
- Servikal faktörler (%3)
- Açıklanamayan faktörler (%28)

İn vitro fertilizasyon (IVF), infertilite sorununu çözüme ulaştırmak ve sonucunda gebelik elde etmek için tasarlanmış bir yöntemdir. Overlerin eksojen gonadotropinlerle kontrollü olarak uyarılması ve sonrasında bir ya da daha fazla oositin over foliküllerinden aspire edilmesiyle başlayan süreç, laboratuvarda *in vitro* olarak döllenme ve döllenen embriyo veya embriyoların endometrium kavitesine transferi ile sonuçlanır. Yaklaşık 2 hafta süren bu sürece IVF siklusu adı verilir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ise tek bir spermin doğrudan olgun bir oositin sitoplazmasına enjekte edildiği bir tekniği ifade eder. Bu prosedür, IVF siklusunun bir parçası olarak gerçekleştirilir ve suboptimal semen parametreleri olan veya geleneksel IVF'den sonra fertilizasyon oranları hiç

olmayan veya düşük olan erkeklerde fertilizasyona yardımcı olmak için etkili bir yöntem sağlar.

Gonadotropin tedavisi kontrollü overyen hiperstimülasyonda (KOH) yüksek önem arz eder. Tıbbi pratikte kullanımı yaklaşık yüzyıl öncesine dayanır ve infertilite tedavisinde dönüm noktası kabul edilir [3]. Antral folikül gelişiminde FSH ana düzenleyici hormon olarak görülse de LH da steroidogenez ve öncül folikülün gelişimi için anahtar roller üstlenir. Dahası, LH'ın doğal ve stimüle edilen siklusların farklı evrelerinde farklı fonksiyonlarla görev aldığı bilinmektedir.

LH, hipofiz bezinin ön segmentinden GnRH etkisiyle salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur [4]. Birbirine nonkovalent bağlanmış alfa ve beta subunitelerinden oluşur. Alfa subunitesi tüm gonadotropinlerde aynıdır fakat beta subunitesi biyolojik özgünlüğü verir ve karakteristik immünolojik özellikler içerir [5]. LH izoformlarının yapıları ve yarı ömürleri menstrüel siklus ve üreme çağı boyunca değişiklik gösterir. Örneğin kısa yarı ömürlü fakat yüksek biyopotense sahip izoformlar genç kadınlarda, menapozdaki kadınlara göre daha fazladır [6]. Menstrüel siklusta biyolojik aktivitenin immünolojik aktiviteye oranı foliküler fazda yavaşça artar, siklus ortasında tepe noktasına ulaşır ve luteal fazda düşüşe geçer [7].

LH, bir G-protein reseptör ailesi üyesi olan LH/hCG reseptörüne (LHCG-R) bağlanarak etkisini gösterir. LHCG-R, overlerdeki teka, granuloza ve luteal hücrelerde yerleşim gösterir. Bu reseptör ayrıca ekstragonadal yerleşim de göstererek implantasyonda, servikal fonksiyonlarda, endometrial anjiyogenez ve büyümede, beyin gelişiminde ve seksüel davranışlarda rol oynar [8].

FSH ve LH'nın her ikisi de folikülogenez için önemlidir. İki hücre - iki gonadotropin modeli, folikülogenezi anlamak açısından yardımcı olur [9]. Bu modellemeye göre LH, teka hücrelerini uyararak androjen üretimini tetikler, FSH ise granuloza hücrelerinin proliferasyonunu tetikleyerek estradiol sentezini başlatır. Yakın zamanda LH reseptörlerinin granuloza hücrelerinde de yerleştiği anlaşılmıştır [10]. Bunun yanında FSH ile birlikte androjenlerin, inhibin B'nin ve çeşitli büyüme faktörlerinin üretimine katkıda bulunur. Bunların içinde yer alan ve granuloza ve teka hücrelerinden salgılanan insülin growth faktör 1 ve 2, folikül matürasyonunun tetikleyicilerindendir.

Yardımcı üreme teknolojilerinde, KOH sürecinde son 20 yıldır çeşitli ekzojen FSH ve LH preparatları kullanılmaktadır. Bu preparatların gebelik sonuçlarına olan etkileri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. IVF öncesi KOH için en çok kullanılan preparatlar yalnızca FSH içeren ilaçlar ve hem FSH hem LH içeren HMG (human menapousal gonadotrophin)'dir. İlaç hastaya göre uygunluk, erişilebilirlik ve maliyet gibi kıstaslar göz önünde bulundurularak seçilir [11]. Kontrollü overyen hiperstimülasyonu (KOH), IVF/ICSI başarısındaki anahtar noktalardan biri olarak kabul edilmektedir. KOH, fertilite ilaçlarının multipl foliküller oluşturacak şekilde ovulasyonu indüklemesine yardımcı olan bir tekniktir. KOH kişiye özgü ve dikkatlice planlanması IVF başarısını etkilemekte önem arz etse de, günümüzde kişinin bir önceki IVF denemesi dışında overlerin kullanılan ilaçlara verdiği yanıtı önceden belirlemede kullanılan bir teknik yoktur [12]. Yapılan çalışmalar adetin 3. günü ölçülen FSH ve LH değerlerinin over rezervini gösteren iyi parametreler olduğunu göstermekle birlikte bu değerlerin kesin sonuçlar vermediği bilinmektedir. Bazı çalışmalar adetin 3. günü ölçülen FSH/LH oranının >3,5 ve LH<3 IU/L olmasının uzun süreli GnRH agonisti kullanılan KOH protokolünde zayıf bir over yanıtıyla ilişkili olduğunu göstermiştir [13]. Başka bir çalışmada FSH/LH oranının >3 olması durumunda gebelik oluşma ihtimalinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır [14].

Biz bu çalışmamızda açıklanamayan infertilite olgularında erken foliküler fazdaki LH seviyesi ile KOH için seçilen preparatın IVF sonuçları açısından kıyaslanmasını ve LH seviyesi düşük hastalara yalnızca FSH içeren preparatlar yerine HMG verilmesi durumunda IVF başarısının artma ihtimali araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MENSTRÜEL SİKLUS FİZYOLOJİSİ

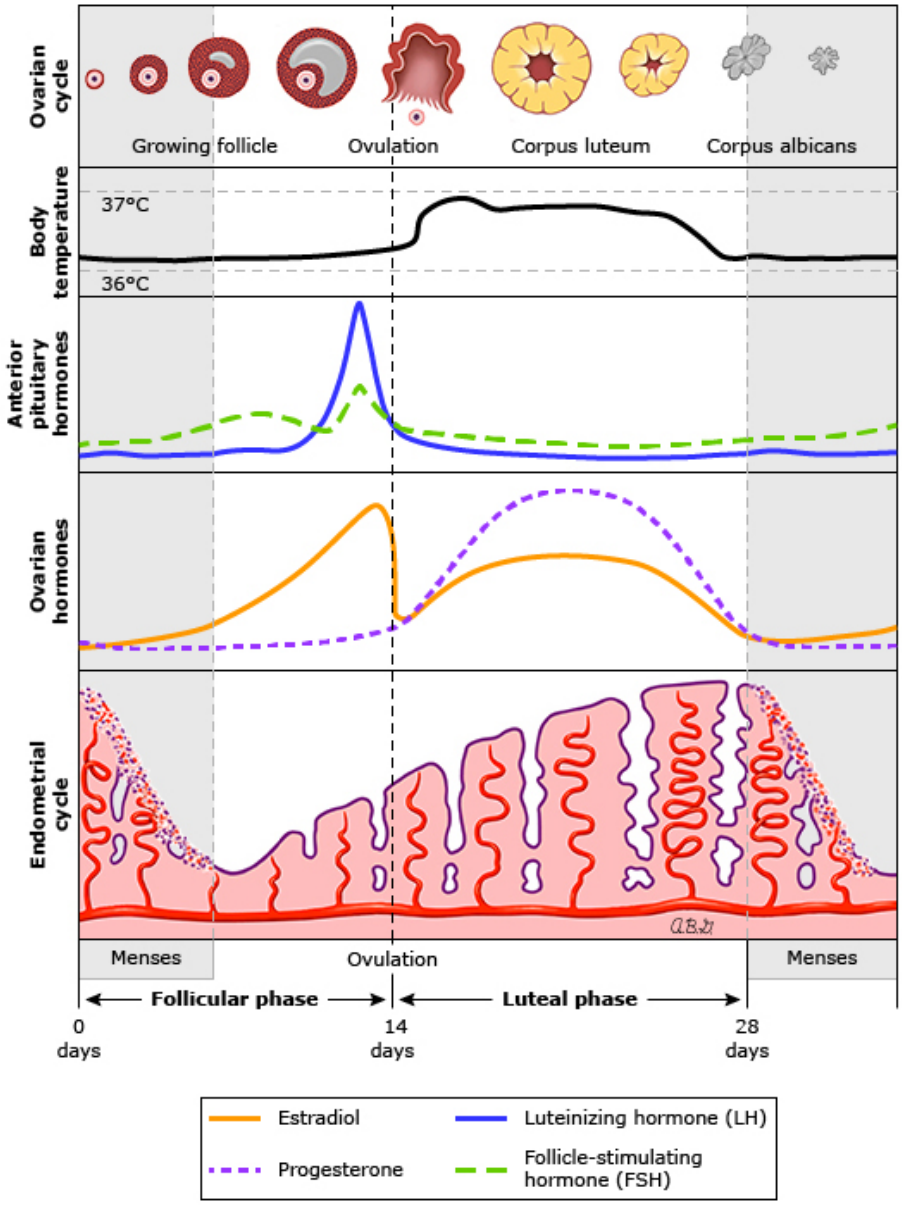
Normal adet döngüsü, yüzbinlerce oosit havuzundan tek bir olgun oositin salınmasıyla sonuçlanan, sıkı bir şekilde koordine edilmiş uyarıcı ve inhibe edici etkiler döngüsüdür. Hormonlar ve hala tanımlanmakta olan parakrin ve otokrin faktörleri dahil olmak üzere çeşitli faktörler bu sürecin düzenlenmesine katkıda bulunur.

Geleneksel olarak, adetlerin ilk günü siklusun ilk gününü temsil eder (1. gün). Siklus daha sonra iki aşamaya ayrılır: foliküler ve luteal. Foliküler faz, adetin başlamasıyla başlar ve luteinize edici hormon (LH) dalgalanmasından önceki gün sona erer. Luteal faz, LH artışının olduğu gün başlar ve sonraki adetlerin başlangıcında biter. Ortalama yetişkin adet döngüsü, foliküler fazda yaklaşık 14 ila 21 gün ve luteal fazda 14 gün olmak üzere 28 ila 35 gün sürer (Şekil 1).

Genel olarak, adet döngüsü uzunluğu yaklaşık 25 ila 30 yaşında zirve yapar ve ardından kademeli olarak azalır, böylece kırklı yaşlardaki kadınların döngüleri biraz daha kısadır. İntermenstrüel aralıktaki değişiklikler öncelikle foliküler fazdaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır; karşılaştırıldığında, luteal faz nispeten sabit kalır.

Erken Foliküler Faz

İnsanlarda erken foliküler faz, yumurtalıkların hormonal olarak en az aktif olduğu zamandır ve düşük serum estradiol ve progesteron konsantrasyonları ile sonuçlanır. Estradiol, progesteron ve muhtemelen inhibin A'nın negatif feedback etkileriyle, gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) salınımı geç luteal / erken foliküler fazda artar ve bunun ardından serum folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonlarında yüzde 30'luk artış meydana gelir. FSH sekresyonundaki bu küçük artış, gelişmekte olan foliküllerin bir sonraki kohortunun görevlendirilmesi için gerekli görünmektedir; bunlardan biri o döngü sırasında dominant ve nihayetinde ovulatuar folikül haline gelecektir [15].



Şekil 1: Menstrüel siklus fizyolojisi: Hormonal, overyen ve endometrial değişiklikler

Küçük folikül havuzundan salgılanan serum inhibin B konsantrasyonları siklusun bu zamanında maksimum seviyededir ve FSH artışını baskılamada rol oynayabilir. Aynı zamanda, luteinize edici hormon (LH) salınım sıklığında bir artış görülür.

Ultrasonografik incelemede yumurtalıkların önceki siklustan ara sıra görülebilen çözülen korpus luteum dışında erken foliküler fazda hareketsiz olduğunu göstermiştir. Endometriyum, adet dönemlerinde nispeten belirsizdir ve daha sonra adet

tamamlandığında ince bir çizgi haline gelir. Bu sırada 3 ila 8 mm çapında küçük foliküllerin görülmesi normaldir.

Midfoliküler Faz

Erken foliküler fazda FSH salgılanmasındaki küçük artış, folikülogenezi ve E2 üretimini kademeli olarak uyarır ve bu döngüde seçilen folikülün progresif büyümesine yol açar. Birkaç folikül başlangıçta antral aşamaya doğru büyüdükçe, granüloza hücreleri hipertrofiye uğrar ve bölünür, E2 salınımını arttırır. Bu, FSH'nin aromatazı ve overlerdeki granuloza hücrelerinden inhibin A'nın salınımını uyarması ile olur [15].

Estradiol üretimindeki artış, hipotalamus ve hipofiz bezi üzerinde negatif feedback etkisi yaparak ortalama serum FSH ve LH konsantrasyonlarının yanı sıra LH salınım amplitüdünün baskılanmasına neden olur. Buna karşılık, GnRH salınım sıklığı artar ve buna bağlı olarak, ortalama saatte bir LH salınım frekansı (erken foliküler fazda 90 dakikada bir) oluşturacak şekilde hızlanır. GnRH uyarımı, muhtemelen önceki luteal fazdan progesteronun negatif feedback etkisine bağlıdır [15].

Mens başlangıcından itibaren yaklaşık 7 gün içinde, ultrasonografide overlerde birkaç 9 ila 10 mm'lik antral folikül izlenebilir. Yükselen serum E2 konsantrasyonları, uterus endometriumunun proliferasyonu ile sonuçlanır; bu da endometrial gland sayısının artışına ve ultrasonda "üç şerit" görüntüsünün oluşmasına sebep olur.

Geç Foliküler Faz

E2 ve inhibin A'nın serum konsantrasyonları, büyüyen folikülden salınmaya bağlı olarak ovulasyondan önceki hafta boyunca günlük olarak artar. Serum FSH ve LH konsantrasyonları, E2'nin negatif feedback etkisine bağlı olarak düşüş gösterir. Baskın folikül seçildiğinde FSH, overlerdeki LH reseptörlerini indükler ve IGF-1 gibi intrauterin büyüme faktörlerinin overlerden salgılanmasını arttırır.

Geç foliküler fazda tek bir dominant folikül seçilirken, büyüyen folikül havuzunun geri kalanı yavaş yavaş gelişmeyi durdurur ve atreziye uğrar. Baskın folikül 20-26 mm boyutuna ulaşana kadar günde yaklaşık 2 mm büyür. Yükselen serum E2 konsantrasyonları, endometriumun kademeli olarak kalınlaşmasına ve servikal mukusun miktarında ve sertliğinde bir artışa neden olur. Birçok kadın mukus karakterindeki bu değişikliği tespit edebilmektedir. Menstrüel siklus sırasında servikal mukus örnekleriyle

yapılan çalışmalar, geç foliküler fazda artan musinöz protein MUC5B'nin spermin uterusa geçişinde önemli rol oynayabileceğini göstermiştir [16].

Luteal Faz: Midsiklus Dalgalanması ve Ovulasyon

Serum E2 konsantrasyonları, ovulasyondan yaklaşık bir gün önce zirveye ulaşana kadar yükselmeye devam eder. Daha sonra, midsiklus dalgalanması olarak isimlendirilen nöroendokrin fenomen ortaya çıkar. Bu dalgalanma, overden salınan E2 ve progesteron gibi hormonlar tarafından LH salgılanmasının negatif feedback kontrolünden ani bir pozitif feedback etkisine geçişini temsil eder. Bu da serum LH seviyelerinde 10 kat artış ve serum FSH seviyelerinde minimal bir artışa sebep olur.

Bu süreçte LH salınım frekansı yaklaşık olarak saatte bir olacak şekilde devam eder fakat LH amplitüdü dramatik olarak artar. LH salınımının negatif feedback'ten pozitif feedback'e geçiş mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır [15].

LH artışı overlerde önemli değişiklikleri başlatır. Baskın foliküldeki oosit, ilk mayotik bölünmesini tamamlar. Ek olarak plazminojen aktivatörünün ve ovulasyon için gerekli olan diğer sitokinlerin lokal sekresyonu artar. Oosit, LH artışından yaklaşık 36 saat sonra over yüzeyindeki folikülden salınır. Daha sonra fallop tüpleri aracılığıyla uterus boşluğuna gider. Foliküler ruptür ve oosit salınımı ile LH artışı arasında yakın bir ilişki vardır. Sonuç olarak kadınlarda ovulasyon zamanını tahmin etmek için serum veya idrar LH ölçümleri kullanılabilir.

Oosit salınmadan önce bile, onu çevreleyen granuloza hücreleri lutinize olmaya ve progesteron üretmeye başlar. Progesteron salınmasıyla birlikte LH salınım frekansı zamanla azalmaya başlar. Kademeli olarak artan serum progesteron konsantrasyonları endometrium üzerinde önemli etkiye sahiptir. Endometrial mitoz durur ve glandların organize hale geldiği görülür. Bu değişiklikler ultrasonografide ovulasyondan nispeten kısa bir süre sonra tespit edilebilir. "Üç şerit" görüntüsü kaybolur ve endometrium daha düzgün ve parlak hale gelir.

Orta ve Geç Luteal Faz

Korpus luteumdan progesteron salgılanması, orta ila geç luteal fazda progesteron kontsantrasyonlarının kademeli olarak artmasına sebep olur. Bu, LH salınım sıklığının her dört saatte bir salınacak kadar kademeli olarak yavaşlamasına yol açar. Yavaş LH

salınım süreciyle birlikte progesteron dalgalanmaları görülür. Sonuç olarak luteal faz sırasında serum progesteron konsantrasyonlarında önemli sapmalar meydana gelebilir. İnhibin A, korpus luteum tarafından üretilen bir hormondur ve serum konsantrasyonları midluteal fazda en yüksek seviyededir. İnhibin B sekresyonu luteal fazda hemen hemen hiç yoktur. Serum leptin konsantrasyonları ise luteal fazda en yüksek seviyededir.

Geç luteal fazda LH sekresyonundaki bir azalma, fertilize olmuş oosit yokluğunda korpus luteum tarafından progesteron ve E2 üretiminde kademeli düşüşe neden olur. Bunun yanında oosit fertilizasyonu olursa ovulasyondan birkaç gün sonra implantasyon gerçekleşir. Erken embriyo, korpus luteum ve progesteron üretimini sürdüren koryonik gonadotropini yapmaya başlar.

Çözülmeye başlayan korpus luteumdan salınan E2 ve progesteron seviyelerinde azalma, sırasıyla endometrial kan akışında azalma, endometrial çökme ve LH artışından yaklaşık 14 gün sonraya denk gelen adet kanamasının başlangıcı ile sonuçlanır.

Korpus luteumun steroid üretimindeki azalmaya yanıt olarak hipotalamus-hipofiz aksı negatif feedback etkisinden kurtulur ve FSH seviyeleri tekrar yükselmeye başlar. Böylece bir sonraki siklus başlamış olur.

2.2. İN VİTRO FERTİLİZASYON

İnsan yumurtasının in vitro fertilizasyonundan sonraki ilk gebelik ve *in vitro* döllenmiş bir embriyodan ilk doğum 1976 ve 1978 yıllarında bildirilmiştir [1]. O yıllardan beri, tüm dünyada IVF ve genel olarak yardımcı üreme teknolojileri olarak bilinen modifikasyonları tarafından yaklaşık olarak yedi milyon gebelik sağlandığı tahmin edilmektedir. Deneyimlerin ve başarı oranları artması ve bu prosedürler için endikasyonların genişlemesi sonucu, yardımcı üreme teknolojileri bugünlerde ABD ve Avrupa'daki canlı doğumların yüzde 1-3'ünü oluşturmaktadır [2].

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT);

- IVF (in vitro fertilizasyon),
- GIFT (Gamet intrafollopiyan transfer),
- ZIFT (Zigot intrafallopiyan transfer),
- PZD (Kısmi zona disseksiyonu),
- SUZI (Subzonal inseminasyon),

- TET (Tubal embriyo transfer) ve
- POST (Peritoneal oosit ve sperm transferi) yöntemlerini içeririr.

Sperm elde etme teknikleri ve sperm enjeksiyonu da YÜT'ün bir parçasıdır. Bunlar;

- ICSI (intrasitoplazmatik sperm enjeksiyonu),
- TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu)
- Mikrocerrahi yöntemiyle epididimal sperm aspirasyonu (MESA)

Asiste embriyo tutunma tekniği ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) kullanılan diğer yardımcı tekniklerden bazılarıdır. IVF ayrıca cinsiyet seçimi, mitokondrial hastalıkların önlenmesi gibi konularda da tercih sebebi olabilmektedir.

IVF, yardımcı üreme teknikleri söz konusu olduğunda en sık kullanılan tekniktir. Şiddetli tubal hastalıklar, endometriozis, erkek faktörü, multifaktöriyel nedenler, yaşa bağlı infertilite, açıklanamayan infertilite veya ovaryen yetmezlik olgularında gebelik oranını arttırdığı bilinmektedir [2].

Yardımcı üreme teknikleri ile overyen yetmezlik veya herhangi bir sebeple over rezervinin bittiği olgularda oosit bağışı ile kişilere çocuk sahibi olma şansı sunulabilmektedir. Ayrıca over rezervi normal olan Müllerian agenezi, şiddetli intrauterin yapışıklık ya da histerektomi öyküsü olanlara taşıyıcı annelik sistemi ile kendi oositleriyle yapılan yardımcı üreme teknikleri uygulamaları, o bireylerin genetik devamlılığına yardımcı olmaktadır. Bugün için IVF ile elde edilen canlı doğum oranı %30 şeklindedir [1].

2.3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

IVF/ICSI tedavisine başlamadan önce her iki partnere de tam bir infertilite değerlendirilmesi yapılmalıdır. IVF ile ilgili ilk deneyimler, cerrahi olarak düzeltilemeyen tubal hastalığı olan kadınları içermekteydi. Etkinliği kanıtlandıkça IVF'nin başka sebeplerle ortaya çıkan infertilite nedenlerine de faydalı olabildiği gösterilmiştir. Örneğin tubaların her ikisi de tamamen tıkalıysa ilk tercih IVF/ICSI'dir. Aynı şekilde ciddi erkek faktör, azalmış over rezervi, overyen yetmezlik, şiddetli

Asherman Sendromu veya düzeltilmesi güç intrauterin faktörler gibi sebeplerde de IVF/ICSI tercih edilir.

Genel olarak gebe kalabilmek için mutlak engeller olmadığında (tamamen kapalı Fallop tüpleri, şiddetli erkek faktörü) çiftlere IVF'ye geçmeden önce üç ila altı siklus süperovulasyon ve intrauterin inseminasyon (IUI) önerilebilir. Yardımcı üreme tekniklerinin başarısı, bireylerin uygun şekilde değerlendirilmesi ve uygun tedavi tekniklerinin planlanması ile hastaların sürece tam uyumuna bağlıdır.

Anne yaşı, IVF başarısının belirlenmesinde temel belirteçtir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte kadınlarda over rezervi, overlerin tedaviye yanıtı ve tedavi başarısı olumsuz şekilde etkilenir. Erkeklerde ise yaşın ilerlemesiyle beraber böyle bir ilişkinin varlığı saptanmamıştır [17]. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada IVF tedavisinde donör olmayan oositlerle yapılan taze embriyoların transfer edildiği siklusların maternal yaş ve canlı doğum ile olan ilişkisi incelendiği zaman 35 yaş altı kadınlarda %40,7, 42 yaş üzerindeki kadınlarda canlı doğum oranlarının %3,9 olduğu gösterilmiştir [18]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınların yaş ortalaması 36'dır [18]. Yaşla birlikte başarıdaki bu azalma, diğer fertilite tedavi biçimleriyle paraleldir [19]. IVF'de azalan başarı hem gonadotropin stimülasyonuna over tepkisinin azalmasına hem de zayıf oosit kalitesi sebebiyle azalmış implantasyon oranına bağlıdır. Gonadotropin stimülasyonuna over tepkisinin azalması ise IVF için toplanacak oosit sayısında azalmayla sonuçlanır [20, 21].

Yaşın yanında infertilite süresinin de tedavi olmayan bireylerde kendiliğinden gebelik oluşumunda majör prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Primer ya da sekonder infertilite varlığı, verilen tedavinin başarısını etkilemektedir. Sekonder infertil hastalarda genital organların intrauterin yerleşim için yeterli olduğu bilinmekle beraber bu popülasyonda daha önce abort öyküsü olması, postpartum ya da postoperatif komplikasyonların yaşanması da kadın infertilitesini etkileyen faktörlerdendir.

Öykü ve Fizik Muayene

Öykü ve fizik muayene bulguları infertilitenin nedenini gösterebilir ve bu nedenle tanı değerlendirmesine odaklanmaya yardımcı olabilir. Öykü alınırken en önemli noktalar infertilite süresi, daha önceki muayene ve verilmiş tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi, menstrüel öykünün dikkatlice alınması, tıbbi, cerrahi ve jinekolojik

öykünün detaylandırılması, obstetrik öykü, cinsel disfonksiyon ve koit sıklığının sorgulanması, aile öyküsü, yaş, meslek, fiziksel aktivite, stres, diyet, uyku düzeni, kilo, sigara ve alkol kullanımı gibi kişisel ve yaşam şekliyle alakalı öykünün detaylandırılmasıdır.

Fizik muayenede muhtemel infertilite sebeplerine yönelik bulgular değerlendirilmelidir. Bireyin beden kitle indeksi hesaplanmalı, yağ dağılımı not düşülmelidir çünkü yüksek beden kitle indeksinin düşük fertilite ile ve abdominal obezitenin insülin direnciyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Primer amonere, sekonder seks karakterlerinin kısmi veya tamamen yokluğu hipogonadotropik hipogonadizmin karakteristik bulgularıdır. Adet görmeyen bireylerde kısa boy, göğüs deformitesi varlığında ise Turner Sendromu düşünülmelidir. Tiroid bezi bozuklukları, galaktore veya hirsutizm, akne, erkek tipi kelleşme, virilizasyon gibi androjen fazlalığını gösteren bulgular hiper- veya hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, polikistik over sendromu veya adrenal bozukluklar gibi bir endokrinopati olduğunun işaretçisidir.

Adneksl erde veya Douglas poşunda sertlik veya ele gelen kitle varlığı kronik pelvik enflamatuvar hastalık ya da endometriozis ile ilişkili olabilir. Posterior cul-de-sac, uterosakral ligamanlar veya rekrovajinal septumda palpe edilen sert nodüller endometriozisin diğer muayene bulguları olabilir. Vajinal/servikal yapısal anomaliler veya akıntı varlığı Müllerian anomali, enfeksiyon ya da servikal faktör göstergesidir. Uterus boyutlarında artış ve düzensizlik, fizik muayenede uterus hareketlerinde azalma ise uterin anomali, leiomyom, endometriozis veya pelvik yapışıklık ihtimalini doğurur.

Tanısal Testler

Öykü ve fizik muayenenin yanında başlangıç aşamasında yapılacak tanısal testler arasında erkek faktörünü tespit etmek için semen analizi; normal over fonksiyonunu göstermek için adet düzeninin belirlenmesi; tubal tıkanlıklığı dışlamak ve uterin kaviteyi değerlendirmek için histerosalpingografi (HSG) gibi testlerin uygulanması vardır. Ayrıca over rezervini göstermesi için siklusun üçüncü gününde bakılan FSH veya östrodiol, klomifen sitrat yükleme testi, AMH ölçümü veya antral folikül sayımından biri kullanılabilir.

Yumurtlama işlevinin değerlendirilmesi, infertil çiftten kadın bireyin değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir çünkü yumurtlama disfonksiyonu infertilitenin yaygın bir nedenidir. Yumurtlama bozukluğu olan kadınların tedavisi, yumurtlama işlevini iyileştirmeyi veya uyarmayı amaçlamaktadır. Yaklaşık 28 günde bir adet gören ve mens öncesi memelerde dolgunluk, yorgunluk gibi molimina semptomları gösteren kadınlar muhtemelen düzenli yumurtlamaktadır. Döngülerini bu şekilde tanımlamayan kadınlarda ovulasyonun laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Ovulasyon en kolay şekilde, beklenen mens döneminden yaklaşık bir hafta önce alınması gereken bir mid-luteal faz serum progesteron seviyesi ile belgelenir. Tipik 28 günlük bir siklus için test 21. günde yapılır. Progesteron seviyesi 3 ng/mL üzerinde ise ovulasyon olmuş demektir. Ovulasyonu belirlemenin diğer yöntemleri folikül takibi yapmak amacıyla günlük ultrason takibi (ovulasyonu belgelemek için en doğru yöntemdir [22]) ve endometriyumdaki salgı değişikliklerini belgelemek için endometrial biyopsi yapmak olabilir fakat bu yöntem pahalı ve girişimseldir. Mid-luteal progesteron konsantrasyonu 3 ng/mL altında ise hastanın anovulasyon sebepleri açısından değerlendirilmesi gerekir. Bunun için ilk aşamada serum prolaktin, TSH, FSH düzeylerinin belirlenmesi ve PKOS açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Azalmış over rezervi, azalmış oosit kalitesi, oosit miktarı ya da üreme potansiyeli anlamına gelebilir [23]. Azalmış over rezervinin tanımlanması, bireylerin daha sonraki üreme yaşantılarında tanısal bir değerlendirme sunduğu için başlangıç aşamasındaki infertilite değerlendirmesinde giderek daha önemli bir rol oynamaya başlamıştır. Çeşitli ulusal kuruluşlar azalmış over rezervini test etmek için farklı rehberler yayınlamış olsa da rezervi değerlendirmek için ideal tek bir test yoktur. Bir dizi tarama testi kullanılmaktadır ancak gebelik ihtimalini tahmin edecek yüksek güvenilirliği olan bir test yoktur. Bu sebeple birden fazla testin aynı bireyde uygulanması, en iyi değerlendirmeyi sunabilir.

Serum FSH ve östrodiol değerleri, IVF başarısını tahmin etmede yol gösterir. Erken foliküler fazda (mensin 3. günü) yüksek ölçülen serum FSH düzeyleri, IVF tedavisinde gebelik elde etmede kötü prognozla ilişkilidir [24]. Bunun yanında FSH konsantrasyonları her bir siklusta farklı olabileceğinden tek bir ölçüm yeterli olmayabilir.

Bu konuda yapılmış bir çalışmada, yüksek bir erken foliküler faz FSH değeri (>20 mIU/mL) ve takip eden sikluslarda normal düzeylerde FSH değerine sahip olan bireylerin %6'sının tedavisi gebelikle sonuçlanırken iki ya da daha fazla siklusta yüksek FSH düzeylerine sahip hiçbir bireyde gebelik oluşmadığı raporlanmıştır [25]. 21 çalışmayı içeren bir meta analizde gebeliği ya da düşük ovaryen rezervi öngörmede bir tarama testi olarak FSH'ın yalnızca çok yüksek konsantrasyonlarda (normalin üst sınırının iki ya da daha fazla katı) klinik öneme sahip olduğu gösterilmiştir [26].

Erken foliküler fazda yüksek saptanan östradiol düzeyleri de tedavi sonrası düşük gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada serum östradiol konsantrasyonu 75 pg/mL'nin üzerinde olan kadınlarda gebelik saptanmamıştır [27]. FSH düzeylerinin ölçümünde olduğu gibi E2 seviyeleri de aynı serumdan yapılan farklı testlerde geniş ölçüde değişik sonuçlar verebilmektedir. Bazal E2 seviyesi zayıf over cevabını tahmin etmede düşük prediktif değere sahiptir. Bu sebeple over rezervini test etmede tek başına yeterli görülmemekle birlikte FSH ile beraber değerlendirilmesi önerilmektedir.

Antimüllerian hormon (AMH) TGF-beta ailesinin bir üyesidir ve 8 mm'den küçük preantral ve erken antral foliküllerden salınır. AMH, over fonksiyonlarının belirlenmesinde tanısal bir marker olarak kullanılır ve siklus içerisinde çok az değişkenlik gösterir. Primordial folikül havuzunun boyutunu yansıtır ve bir dizi klinik durum boyunca over fonksiyonunu en iyi gösteren biyokimyasal marker olabilir [28]. Yetişkin kadında primordial folikül havuzu yaşla birlikte azaldıkça AMH seviyeleri de yavaş yavaş azalır [29]. 21 yaş ve üstü kadınlarda yıllık ortalama AMH düşüşü %5,6 olarak hesaplanmıştır [30]. AMH, menapozda saptanamaz [31]. FSH'daki artışa göre yıllar önce azalış gösterdiği için over rezervinin erken ve hassas bir belirteci olarak kabul edilir. AMH'ı ve antral folikül sayısının ultrasonografik değerlendirmesini karşılaştıran çalışmalar, AMH'ın KOH'tan sonra elde edilen oosit sayısında antral folikül sayımından daha güçlü kolerasyon gösterdiğini bildirmiştir [32, 33]. 0,5 ng/mL'nin altındaki AMH değerleri düşük over rezervini gösterir, 1-3,5 ng/mL arasındaki değerleri stimülasyona iyi cevap alınacağını düşündürmekle beraber 3,5 ng/mL'nin üzerindeki AMH değerlerinde şiddetli bir yanıt alınmasıyla birlikte OHSS gelişme riski söz konusudur [34].

FSH'dan farklı olarak AMH menstrüel siklusun herhangi bir zamanında değerlendirilebilir ve sikluslar arasında minimal değişiklikler gösterir çünkü AMH salgılayan küçük preantral foliküllerin büyümesi siklik değil devamlıdır.

İnhibin B, preantral ve antral foliküllerden salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte oosit sayısındaki azalma sonucu İnhibin B seviyesinde de azalma gözlenir. Bu hormon, FSH salınımı üzerinde negatif feedback etkisi göstermektedir. Böylece azalan İnhibin B seviyeleri hipofiz bezinden FSH salgılanmasına ve erken foliküler fazda FSH artmasına sebep olur. Sikluslar arasında bu hormonun seviyelerinde belirgin farklılıklar gösterilmiştir [35]. Erken foliküler fazda bakılan İnhibin B seviyesinin düşük olması (<45 pg/mL) ovulasyon indüksiyonuna yanıtın zayıf olacağının göstergesidir. Ayrıca azalmış over rezervinde İnhibin B düzeylerinin FSH artışından önce düştüğü gözlemlenmiştir [36].

Hormonal parametrelerin yanında ultrasonografik olarak antral folikül sayımı da overyen rezervi gösteren önemli bir parametredir. Antral folikül sayısı ile kadın bireyin yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç dozu, elde edilen toplam oosit sayısı ve metafaz II (M2) oosit sayısı, hCG günü ölçülen E2 değerleri ve elde edilen gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Antral folikül sayısına göre yapılan değerlendirme, IVF tedavi şeması ve kullanılacak ilaç dozunun belirlenmesine yardımcı olur [37].

Fallop Tüplerinin ve Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi

Fallop tüplerinin geçirgenliğinin değerlendirilmesinde ilk basamakta HSG kullanılmaktadır çünkü tanısal olmasının yanında tedavi edici özelliği de vardır [38]. Eğer tanı kesinleşmemişse, daha invazif testler tanı ve tedavide kullanılabilir. Bu testler arasında laparoskopik kromotubasyon ile histeroskopik selektif tubal kanülasyon yer alır.

Uterin kavitenin değerlendirmesi salin infüzyon sonohisterografi, üç boyutlu sonografi, HSG ve histeroskopi ile yapılır. Salin infüzyon sonohisterografi endometrial kavite, myometrium ve adneksler hakkında bilgi verdiği için tercih edilen yöntemdir.

Erkek Hastaların Değerlendirilmesi

Semen analizi, infertil bir çiftin erkek partnerinin değerlendirilmesinde temel taştır. Ürolog tarafından değerlendirilen erkek hastanın tam değerlendirilmesi semen analizinin yanında öykü, fizik muayene, bazı laboratuvar tetkiklerini (ELISA, kan grubu, total testosteron ve gerekli görülmesi durumunda FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, bazı genetik incelemeler) içerir.

Semen numunesi 2 ila 7 günlük bir perhizden sonra toplanmalıdır. İlk verilen sperm örneği normal değerlerdeyse testin tekrar edilmesi önerilmez, anormal olması durumunda 6 ila 12 hafta sonra ikinci bir örnek alınarak değerlendirilir.

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü'nün semen analizi referans değerleri [39]

Parametreler	Normal Değerler
Volüm (ml)	1,5
pH	≥ 7.2
Spermatoza sayısı/ml (106/ml)	15 (12-16)
Total spermatoza sayısı (106/ejakülat)	39 (33-46)
Total progresif hareketlilik (%)*	32(31-34)
Canlı spermatozoa (%)	58 (55-63)
Şekil (normal %)	4 (3,0-4,0)
Peroksidaz (+) lökosit (106 /ml)	<1.0
* Ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde, ileri hızlı, hareketli ve ileri yavaş hareketli sperm sayısı %40'dan veya ileri hızlı hareketli spermlerin sayısı %32'den fazla olmalıdır	

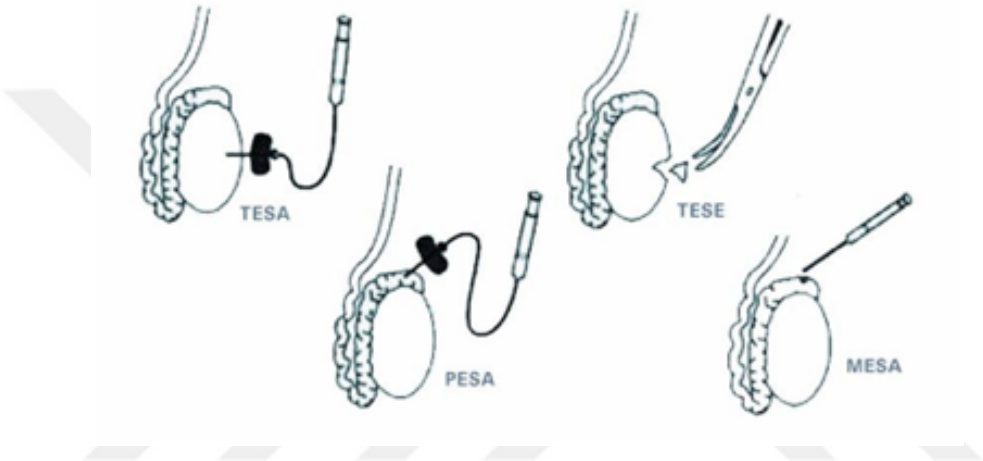
Erkek infertilitesi dört ana kategoride değerlendirilir:

- Endokrin ve sistemik bozukluklar - %2-5 (genellikle hipogonadotropik hipogonadizme sekonderdir)
- Spermatogenezin primer testiküler defektleri - %65-80 (bir çoğu idiyopatik disspermatogenez sonucu oluşur)
- Sperm transport bozuklukları - %5
- İdiyopatik erkek infertilitesi - %10-20 (normal semen analizine sahip ve infertiliteye sebep olabilecek aşikar bir sebebi olmayan infertil erkekleri ifade eder)

Ejakülattan sperm elde edilemediği zamanlarda farklı tekniklerle (MESA, TESE, TESA gibi) sperm elde edilerek IVF veya ICSI için kullanılır.

Cerrahi olarak düzeltilemeyen tıkanıklıklar veya doğuşsal bilateral Vas Deferans yokluğu durumlarında mikro cerrahi yöntemlerle sperm elde edilebilir. Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu (MESA), anestezi altında skrotum üzerinden uygulanan

küçük bir insizyondan tunika vajinalislerin açılması, epididimlerin görünür hale getirilip operasyon mikroskopu ile epididimal tunica'nın açılıp tıkalı olan epididimisin proksimal kısmındaki motil sperm taşıyan dilate tübüllerin içeriğinin alınmasıdır. Toplanan spermler değerlendirilerek uygun sperm elde edilene kadar işlem tekrar edilir. Obstrüktif olmayan azospermide veya epididimal aspirasyonu başarısız sonuçlanan erkek hastalarda açık mikrocerrahi ile biyopsi veya testis aspirasyonu ise testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve testiküler sperm aspirasyonu (TESA) olarak adlandırılır.



Şekil 2: YÜT ile sperm elde etme yöntemleri [1]

İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, oosit fertilizasyon oranlarını yükseltmek amacıyla yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen canlı bir spermin oosit içine direkt enjeksiyonudur. 1992 yılından beri kullanılan bu yöntemle teorik olarak sperm motilitesi, kapasitasyon kusurları, akrozom reaksiyonu ya da spermin zona pellusidaya bağlanma kısıtlılıklarını aşmak amaçlanmaktadır [40]. Semen analizinde 2 milyondan az sperm, %5'ten az motilite ya da cerrahi olarak elde edilmiş sperm kullanılacaksa ICSI önerilmelidir.

2.4. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Sağlıklı sperm ve oositin kadın genital traktusunda birleşmesi ile oluşan embriyonun uterin kaviteye yerleşmesi ile gebelik meydana gelir. Bu aşamalardaki herhangi bir bozukluk sebebiyle gebelik elde edilememesi infertilite problemidir ve çeşitli faktörlere bağlı olabilir.

Ovulatuar Disfonksiyon

Seyrek ovulasyon (oligoovulasyon) veya ovulasyonun olmaması (anovulasyon) infertilite sebebidir. Her ay adet gördüğünü ifade eden ve premenstrüal semptomlar (memelerde hassasiyet, şişkinlik, halsizlik, vb.) tarifleyen bir kadının tipik olarak ovulasyona uğradığı söylenebilir. Menstrüel düzeni bu belirtilere uymayan kadınlarda ovulasyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Söz konusu değerlendirme en kolay şekilde luteal fazın ortasında serum progesteron seviyesinin ölçümü ile yapılır. 28 günde bir adet olduğunu ifade eden bir kadının 21. günde bakılan serum progesteron değeri 3 ng/mL'den büyükse ovulasyonun gerçekleştiği söylenebilir [41]. Günlük ultrasonografi takibinde büyüyen antral folikülün ovulasyonla birlikte ortadan kaybolması ise ovulasyonun en doğru tespit yöntemidir [42].

Ovulatuar bozukluklar infertilitenin en sık sebeplerinden biri olduğu için önem arz eder. Primer hipotalamik-hipofizer disfonksiyon sebepleri (immatürite, aşırı egzersiz, yeme bozuklukları, stres, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, laktasyonel amonere, hipofiz adenomu, Kallman Sendromu, Sheehan Sendromu, Boş Sella Sendromu, otoimmun bozukluklar, hipofiz veya hipotalamus bölgelerini tutan tümörler), polikistik over sendromu, hipertiroidizm, hipotiroidizm, hormon salgılayan adrenal veya over tümörleri, kronik karaciğer veya böbrek hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, prematür overyen yetmezlik, Turner sendromu, oral kontraseptifler, antidepresan ve antipsikotik ilaçlar, kortikosteroidler, kemoterapatik ilaçlar over disfonksiyonunun nedenleridir.

Anovulasyon sebebiyle infertilitenin yaklaşım tedavileri ovulasyon indüksiyonu, cerrahi yaklaşımlar ve IVF'dir. Ovulasyon indüksiyonu ile bu grupta iki yıl içerisinde gebelik elde etme oranı %71'dir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anovulasyon olgularını endojen hormon düzeylerine göre sınıflandırmaktadır (Tablo 3) [43].

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması

WHO grup 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon (hipotalamik amenore) GnRH (gonadotropin releasing hormon)'un hipotalamik sekresyonunda azalma veya hipofizin GnRH'ya yanıtsızlığına bağlı olarak bu kadınlarda düşük veya düşük-normal serum FSH konsantrasyonu ve düşük serum östradiol konsantrasyonu vardır. En az görülen gruptur ve anovulatuar kadınların %5-10'unda görülür.
WHO grup 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon Bu kadınlar normal miktarda gonadotropin ve östrojen sekrete edebilirler. Bununla birlikte siklusun foliküler fazı sırasında FSH sekresyonu subnormaldir. Bu grup polikistik over sendromlu kadınları da içerir. Çoğu hastada oligomenore olur. En sık görülen gruptur ve vakaların %70-85'i bu gruba girer.
WHO grup 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon Primer nedenler prematür over yetmezliği ve overyan rezistansdır. Vakaların %10-30'u bu gruba girer.
Hiperprolaktinemik anovulasyon Hiperprolaktinemi gonadotropin salınımını inhibe ettiği için bu kadınlar anovulatuardır. Bunlar regüler anovulatuar sikluslara sahip olabilirler, ancak çoğu oligomenoreik veya amenoreiktir. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir.

Hipotalamo-hipofizer aks bozukluğunun söz konusu olduğu grup 1 hastalarında pulsatil GnRH veya human menapozal gonadotropinler (HMG) ile düşük doz step up protokolü uygulanır, luteal faz desteği sağlanır. HMG ile siklus başına gebelik oranları %25 ila 30'dur [44].

Grup 2'de yer alan polikistik over sendromu tanısı, 2003 Rotterdam kriterlerine göre ovulatuar disfonksiyon, hiperandrojenemi ve ultrasonografi ile doğrulanan polikistik over morfolojisi olarak üç tanı kriterinden en az ikisini sağlayan kadın bireylere konur [45].

Tubal Faktörler ve Pelvik Adezyonlar

Tubal hastalıklar ve pelvik adezyonlar, oosit ve spermin fallop tüpünden normal taşınmasını önler. Tubal faktör infertilitesinin birincil nedeni, klamidya veya gonore gibi patojenlerin sebep olduğu pelvik enflamatuvar hastalıktır [46]. Pelvik enflamatuar hastalık atak sayılarına göre tubal infertilite insidansları bir atakta %8, iki atakta %19,5,

üç atakta ise %40 şeklindedir [47]. Tubal taşınmaya engel olabilecek diğer durumlar arasında endometriozis, geçirilmiş operasyonlara bağlı veya tuba dışı enfeksiyonlara sekonder gelişen adezyonlar (örneğin apandisit, enflamatuar barsak hastalığı), pelvik tüberküloz sayılabilir. Proksimal tubal blokaj mukus tıkaçları ve amorf debris veya uterotubal ostium spazmı ile oluşabilir fakat bunlar gerçek anatomik tıkanıklık değildir [48].

Distal tubal oklüzyonu olan kadın bireylerde, IVF başarı oranını azaltan hidrosalpinks gelişebilir. Sperm göçüne engel olmasının yanında hidrosalpinks, tubal içeriğin endometriyal boşluğa retrograd akışıyla embriyonun implantasyonunu engelleyerek fertilitenin azalmasına sebep olabilir. Hidrosalpinksin cerrahi olarak çıkarılması IVF başarısını arttırmaktadır [49].

Tubal faktörlerin tanısı için en sık kullanılan yöntem HSG'dir. Gebelikten kaçınmak ve proliferatif fazdaki endometriyum inceliğinden yararlanmak için mens sonrası 7 ile 12. günler arasında çekilmesi uygundur. Belli hastalıkların HSG'de karakteristik görüntüleri vardır; örneğin salpenjitis istmika nodozada kontrast maddenin doldurduğu divertiküler çıkıntıların oluşturduğu tipik istmik veya kornual balpeteği görünümü söz konusudur. Laparoskopi ile karşılaştırıldığında HSG'nin sensitivite ve spesifitesi iki taraflı tubal açıklık için %86,5 ve %79,8; iki taraflı tubal tıkanıklık için %90 ve %97'dir. Tek taraflı tubal açıklık için HSG spesifitesi yüksek olmakla beraber sensitivite azalmaktadır [50].

Uterin Faktörler

Mekanik ya da azalmış endometriyal reseptiviteye bağlı implantasyon bozuklukları, infertilitenin uterusa bağlı nedenlerinin temelini oluşturmaktadır.

Rokitasky-Küster-Hauser sendromu (uterus, tuba uterinalar, serviks ve üst vajenin oluşumunu sağlayan müllerian kanalın komplet yokluğu) ve uterus şekil anomalileri (arkuat uterus, septat uterus, uterus didelfis, vb.) konjenital uterin defektleri oluşturmaktadır.

Sekonder infertiliteye neden olan uterin faktörler ise servikal dilatasyon, intrauterin araç, uterin sineşi varlığı, geçirilmiş endometrit, geçirilmiş uterin cerrahiye

bağlı yapışıklıklar veya obstrüksiyon ve leoiomyomaları kapsamaktadır [4]. Uterin myomlar yaygın görülen iyi huylu düz kas monoklonal tümörleridir. Her ne kadar kesin olmayan veriler mevcut olsa da, submukozal veya intrakaviter bileşenli myomların implantasyon ve gebelik oranlarını azaltabildiği görülmektedir çünkü bu lezyonların çıkarılmasıyla birlikte gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir [51].

Servikal mukus, ovulasyondan 24-48 saat önce asellüler, elastik, ince ve alkali bir kıvam alarak sperm taşınmasını kolaylaştırır. Ejakülat içerisindeki spermleri diğer semen proteinlerinden ayırarak spermin canlı kalma süresinin uzamasına yardımcı olur. Çeşitli konjenital malformasyonlar, servikal travma gibi sebeplerle servikal mukus üretiminin azalması ve stenoz durumlarında infertilite görülebilmektedir.

Luteal faz defekti, endometriyumu implantasyona hazır hale getirmek için gerekli olan progesteron üretiminin yetersiz olmasına yol açan korpus luteum anormalliklerini ifade eder. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 2015 tarihli komite görüşü "progesteronun implantasyon ve erken embriyonik gelişim süreci için önemli olmasına rağmen, infertiliteye neden olan bağımsız bir olgu olarak luteal faz defektinin kanıtlanmadığı" sonucuna varmıştır [52].

Erkek Faktörü

Erkek faktörü, infertilitede tüm sebepler arasında %30'luk bir oranı kapsamaktadır. Semen analizi ile motilite, morfoloji ve konsantrasyon incelenir. Bu parametrelerden birinin bozuk olması durumunda infertilite insidansı 2-3 kat, iki tanesinin bozukluğunda 5-7 kat, üçünün de bozuk olması halinde 16 kat artmaktadır. Semen analizinde şiddetli olmayan bozukluklar söz konusu ise ilk olarak intrauterin inseminasyon (IUI) önerilmektedir. IUI başarısızlığında ya da tedavi olanağı yoksa ejakülattan veya cerrahi yöntemlerle elde edilen spermlerden IVF ve ICSI yapılabilir.

Doğuşsal ve gelişimsel bozukluklar erkek faktörünün önemli bir kısmında yer almaktadır. Primer hipogonadizm ve Klinefelter sendromu bunların en sık nedenleridir. Klinefelter sendromu 1/500-700 sıklığında görülmekle birlikte hemen her zamana azoospermi barındırır. Ayrıca Y kromozom mikdrodelesyonları da azoospermi ve şiddetli oligosperminin genetik nedenleri arasındadır [39].

İmmunolojik Faktörler

İnfertil hastalarda, fertil hastalara oranla otoantikor oranları %15-45'e %1-2 oranında anlamlı olarak fazla bulunmuştur [17].

Açıklanamayan İnfertilite

Ovulasyon bozuklukları, tubal faktör ve erkek faktörü, infertilite sebeplerinin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Kalan %25'lik kısmın bir bölümü endometriozis, servikal faktör, immunolojik faktör, uterin sineşileri kapsar. Tümün %15'i ise açıklanamayan sebeplerdir. Açıklanamayan infertilitede çiftlerin laboratuvar, radyolojik ve anatomik incelemelerinde anormalliklere rastlanmamaktadır.

Açıklanamayan infertilite, kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen 12 ay boyunca gebelik denedikten sonra (35 yaş ve üstü kadınlarda 6 aylık deneme sonrasında) bir çiftin hamileliğe ulaşamaması için tanımlanabilir bir sebebin bulunmaması anlamına gelir [53].

Bazı çiftlerin tanımlanabilir bir sebep yokluğunda neden gebe kalmadıklarını açıklamak için çeşitli olasılıklar öne sürülmüştür. Bu kadın bireylerin bazılarında folikül gelişimi, yumurtlama ve luteal fazda küçük değişiklikler bildirilmiştir [54]. Diğer çiftlerde, erkeğin semen analizinin normal aralığın alt sınırında sperm kontsantrasyonu ve motilitesi gösterdiği bildirilmiştir [55]. İmplantasyon başarısızlığı, küçük servikal faktörler veya sperm ve yumurta transportu veya etkileşimi ile ilgili problemler diğer ihtimallerdir [56]. Açıklanamayan infertilite vakalarının çoğu, muhtemelen her biri kendi başına doğurganlığı önemli ölçüde azaltmayan birden fazla faktörün (örneğin 35 yaş üzerindeki azalmış over rezervine sahip kadın partner ve düşük normal semen analiz parametrelerine sahip erkek partner) varlığına bağlıdır. Bunlar tek başına fertiliteyi azaltmasa da bir araya geldiklerinde hamilelik ihtimalini düşürebilir.

IVF ile tedavi edilen açıklanamayan infertilitesi olan çiftler, transfer başına canlı doğum oranları her iki grup için eşdeğer olmasına rağmen tubal faktörün infertilitenin sebebi olduğu çiftlere kıyasla azalmış oosit fertilizasyonu ve embriyo bölünme oranları gösterir. Bu durum, açıklanamayan ve tubal faktör infertilitesi için oosit döllenmesinin ve embriyo bölünme oranının sırasıyla %52 ve 60 olduğunu gösteren bir çalışmada gösterilmiştir [19]. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde tubal faktör infertilitesi olan çiftlere göre IVF sonucunda komplet fertilizasyon başarısızlığı oranı daha yüksektir (%6'ya karşı %3). Bu sonuçlar açıklanamayan infertiliteye sahip çiftlerin muhtemelen

oosit ve/veya sperm fonksiyonunda hafif fonksiyonel anormalliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu anlamda IVF aynı zamanda bir tanısal prosedürdür.

Aktif tedavi olmaksızın açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerin %1-3'ü her ay gebe kalmaktadır [57]. Bu sebeple, açıklanamayan infertilite için etkili fertilite tedavisi, gebelik oranında bu başlangıçtaki fertilitenin üzerinde bir artış göstermelidir. Guzick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı hastaların yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik oranları belirtilmiştir (Tablo 3) [55].

Tablo 3: Açıklanamayan infertilite olgularında tedavi seçeneklerine göre gebelik oranları

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

2.5. OVULASYON İNDÜKSİYONU

Ovulasyon bozuklukları infertilite ile başvuran çiftlerin %18-25'inde tespit edilir [19]. Bu kadınların birçoğunda 35 gün ila 6 ay arasında ortaya çıkan mens kanaması olarak tanımlanan oligomenore vardır. Bu hastalarda ovulasyon zaman zaman ortaya çıkabilir ancak kendiliğinden gebe kalma olasılığı düşüktür.

Ovulasyon indüksiyonuna klinik yaklaşım, anovülasyonun altında yatan sebepleri anlamayı gerektirir. En yaygın dört ovulasyon bozukluğu hipogonadotropik hipogonadizm, polikistik over sendromu, primer ovaryen yetmezliği ve hiperprolaktinemidir.

Anovulatuar infertilitesi olan kadın bireylerde ovulasyon indüksiyonunun genel hedefleri şunlardır:

- Multifoliküler gelişim ve takiben yumurtlama yerine monofoliküler gelişimin sağlanması ve sonuçta tekil bir gebelik ve sağlıklı bir yenidoğanın doğumu indüklenir.
- En az invaziv, en basit ve en ucuz tedavi seçenekleriyle başlanır, sonraki seçenekler over cevabına bağlı olmalıdır.
- Tekil gebelik oranı en üst düzeye çıkarılmalıdır, çoklu gebelik oranları en aza indirilmelidir.
- Gonadotropin tedavisi gören kadınlarda, özellikle daha yüksek risk altında olan polikistik over sendromu olan kadın bireylerde OHSS riski en aza indirilmelidir. Bu, multifolikül gelişimi durumunda siklusun iptali ve cinsel ilişkiden kaçınılması anlamına gelebilir.

Genel İlkeler

Hekim tarafından seçilen ovülasyon indüksiyon metodu, anovülasyonun altında yatan sebebe ve her bir yöntemle ilişkili olan her bir kadın için geçerli olan etkinliğe, maliyete, risklere ve potansiyel komplikasyonlara dayanmalıdır.

Ovulasyon bozukluğu olan kadınlar, yardımcı üreme tekniklerini düşünmeden önce geleneksel ovulasyon indüksiyon stratejilerine tabi tutulmalıdır çünkü başarı oranları iyidir ve deneyimli bir hekim tarafından izlenirse komplikasyon oranları da düşüktür [58].

Ovülasyon indüksiyonu, asiste konsepsiyon teknikleriyle yapılan ovulatuar kadınlardaki multifoliküler gelişim stimülasyonundan (KOH) ayırt edilmelidir çünkü hasta popülasyonu, tedavi amaçları ve klinik sonuçlar ikisinde farklıdır.

Hasta Temelli Yaklaşım

Ovulasyon indüksiyonu hasta popülasyonuna bağlıdır. Hipotalamik amenore olan kadın bireyler hipoöstrojenemiktir ve bu nedenle bir antiöstrojen olan klomifen sitrata yanıt vermeleri mümkün değildir. Bunun yanında klomifen sitratın uygulanması kolay olduğundan, pulsatil GnRH veya gonadotropin tedavisine başlamadan önce klomifen vermek makul olabilir. Ovulasyon olmayanlar için mevcut olduğu ülkelerde birinci

basamak tedavi olarak pulsatil GnRH önerilmektedir. Pulsatil GnRH'nin mevcut olmadığı durumlarda hem lüteinizan hormon (LH) hem de folikül uyarıcı hormon (FSH) ile gonadotropin tedavisi başlatılmalıdır. Bu kadınların sadece FSH'ye cevap vermediği bilinmektedir.

PKOS'lu kadın hastalara yaklaşım, eğer endike ise egzersiz ve kilo kaybı ile başlar ve ardından ovulasyon indüksiyonu uygulanır. PKOS'lu aşırı kilolu ya da obez kadın bireyle kilo kaybı her zaman denenmelidir çünkü ovulasyon, az miktarda kilo kaybı ile geri dönebilir. 40 yaşın üzerindeki obez, infertil kadın hastalar için hekimlerin kilo kaybının sağlık faydalarını, ovulasyon indüksiyonunun başlamasında bir gecikme nedeniyle oluşabilecek doğurganlık potansiyeli kaybına karşı dengelemesi gerekmektedir. Klomifen sitrata göre daha yüksek canlı doğum oranları veren Letrozol tedavisi, PKOS'lu kadınlarda bugünlerde birinci basamak tedavi olarak kabul görmektedir. Bunun yanında ovulasyon indüksiyonu letrozolün endikasyon dışı bir kullanımı olduğu için bazı hekimler klomifen sitratı tercih etmektedir.

Primer overyen yetmezliği (POI) olan kadın hastalar için tüm ovulasyon indüksiyon stratejileri başarısız olduğundan bu bireylere çocuk sahibi olma isteklerini yerine getirmenin başarılı bir yolu olarak donör oositli IVF bir seçenek olabilir [59].

2.6. KONTROLLÜ OVERYEN HİPERSTİMULASYON

KOH için klomifen ve tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modülatörleri kullanılabilir fakat çoğu zaman günlük eksojen FSH içeren enjeksiyonlar tercih edilir. Bunun sebebi bu rejimlerin IVF siklusu başına daha yüksek oranda canlı doğum ile sonuçlanıyor olmasıdır.

KOH yapılmayan doğal sikluslarda yapılan IVF tedavilerinde gebelik elde etme oranlarının %10 daha fazla olduğu gösterilmiştir [60]. KOH ile elde edilen oosit sayısının arttırılmasına rağmen endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilediği görülmektedir [61].

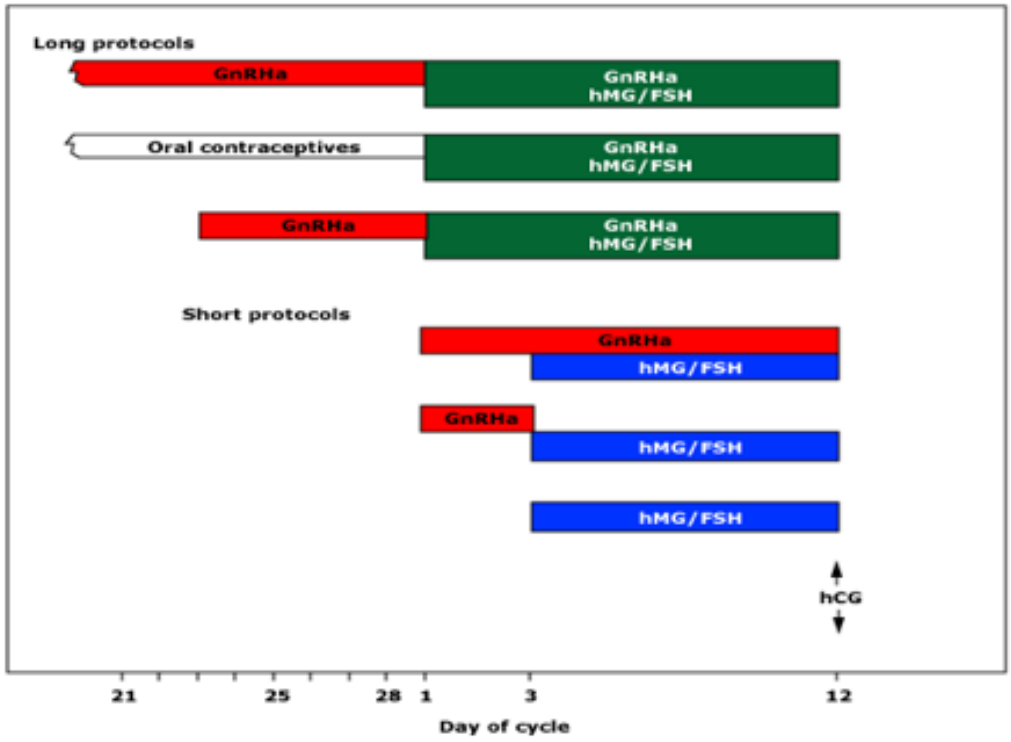
İyi sayıda ve kaliteli oosit elde etmek için seçilecek olan KOH protokolü, her hastanın özelinde seçilmiş olmalıdır. Kişiye özel belirlenen KOH protokolü tedavi başarısını arttırdığı gibi iptal olan siklus sayısını da azaltmaktadır.

"Uzun protokoller" IVF siklusundan önce mens döngüsünde ilaçların başlatılmasını içerir. Bu bir GnRH agonisti, antagonisti veya oral kontraseptif ilaç ile

yapılabilir. Maliyet sebebiyle GnRH agonistleri uzun protokol için GnRH antagonistlerine tercih edilir.

"Kısa protokoller", doğal mens siklusu sırasında ilaçların başlatıldığı bir protokolü temsil eder. Stimülasyon, human menapozal gonadotropinleri (HMG) veya FSH ile yapılır. Spontan ovülasyon, bir GnRH agonisti ya da antagonisti ile bloke edilir. Kısa protokol için GnRH antagonistleri, agonistlere göre tercih edilir. Uzun ve kısa protokol örnekleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

37 çalışmayı içeren bir metaanalizde hipofiz baskılanması için bir GnRH agonistinin kullanılmasının uzun protokollerde kısa protokollere kıyasla daha başarılı olduğu gösterilmiştir [62].



Şekil 3: Uzun ve kısa KOH protokol örnekleri [63]

Uzun Protokoller

Uzun protokolde GnRH analoğu (GnRH-a), hipotalamo-hipofiz-overyen aksın baskılanması için bir önceki adet siklusunun midluteal döneminde başlanır ve baskılanmayı takiben idame doza geçilerek gonadotropin uygulamasına başlanır.

Baskılanma, serum E2 düzeyinin 30 pg/mL'nin altında olmasıyla doğrulanır. İdame doza geçilme sebebi LH yükselmesini önlemektir.

GnRH agonisti, IVF siklusundan önce döngünün luteal fazında başlatılırsa, agonistin başlangıçtaki uyaran etkisi, progesteron ve östradiolün endojen sekresyonu ile inhibe edilir. Alternatif olarak, mensi başlatmak ve GnRH agonistinin pitüiter salgılanması üzerindeki ilk uyaran etkisini engellemek için IVF siklusunun başlatılmasından önce oral kontraseptif kullanılabilir.

Stimülasyon başladığında, foliküllerin büyümesini uyarmak için subkutan olarak 225 ila 300 IU/gün dozda hMG (veya FSH veya her ikisi de) uygulanır ve GnRH agonisti erken LH yükselmesini önlemek için daha düşük bir dozda devam ettirilir. HMG dozu daha sonra foliküler büyümeye ve serum östradiol konsantrasyonlarına göre ayarlanır. Step-down protokolünde gonadotropinin başlangıç dozu yüksektir ve siklus sırasında yanıta göre kademeli doz azaltımı yapılır. Step-up protokolünde ise gonadotropinin başlangıç dozu yüksektir. Sonrasında yanıta bağlı olarak siklus sırasında doz kademeli olarak arttırılır. İlaçların doz değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: TSRM KOH protokolleri ve doz seçimi

GnRH analoğu doz şeması :

GnRH analoğu	Baskılama dozu	İdame dozu
Leuprolide asetat	1 mg	0.5 mg
Nafarelin asetat	600 µgr	400 µgr
Buserelin asetat	600 – 450 µgr	300 µgr

Bir metaanalizde, IVF siklusunda uzun bir step-down protokolünü takiben hMG'nin rekombinant FSH (rFSH) ile etkinliğini karşılaştıran yedi randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş olup hMG kullanımının canlı doğum hızında anlamlı bir artış yarattığı gösterilmiştir [64]. Spontan abortus, çoğul gebelik, siklus iptali ya da OHSS oranlarında bu iki ilaç arasında anlamlı bir fark olmamıştır. Bunun yanında, hasta seçimi problemleri ve IVF'in sonucunu etkileyen diğer faktörler sebebiyle sadece FSH kullanımına karşı hMG kullanımı tartışma konusudur ve birinin diğerine karşı kesin bir avantajı henüz gösterilememiştir.

Uzun protokolün avantajları arasında senkronize uniform folikül gelişimi, iyi siklus kontrolü ve prematür ovulasyonu engellemesi sayılabilir.

Dezavantajları arasında yüksek doz ve sürede gonadotropin kullanımı, over rezervinin öngörülemediği durumlarda overyan yanıtın yetersiz olması, over kistlerinin oluşumu vardır.

Kısa Protokoller

GnRH antagonistleri, agonistlere göre daha hızlı pituiter duyarsızlaşmaya sebep olur. Bir GnRH antagonistinin kullanılması durumunda agonist ile ön tedavi gerekliliği ortadan kalkar.

Stimülasyon, mens zamanında ("kısa protokol") ya da oral kontraseptiflerle bir ön tedavi döneminden sonra başlar [65]. Depo doz uygulamalarında siklus başında 3 mg antagonist uygulaması yapılır. Günlük doz uygulamalarında ilk sabit doz şemasında ilk gonadotropin uygulamasından 3 gün sonra, serbest doz şemasında ise önde giden folikülün en büyük çapı 14 mm'nin üzerinde olduğunda bir antagonist uygulaması yapılır. Daha sonra antagonistin günlük enjeksiyonları hCG uygulamasına kadar sürdürülür.

Yapılan bir metaanalizde uzun bir GnRH agonist protokolü ile antagonist kullanımı karşılaştırılmış olup antagonist kullanımının OHSS olasılığını yaklaşık %40 oranında azalttığını göstermiştir [66].

GnRH antagonistinin en önemli dezavantajı asenkronizasyondur ve bunu önlemek için siklus öncesinde oral kontraseptif ve geç luteal fazdan itibaren de östrojen ve antagonist kullanılması önerilir.

Mikrodoz protokolünde FSH'ın geç luteal dönemde başlayan yükselişini önlemek ve korpus luteumun devamlılığını sağlamak için tedaviden önceki siklusta oral kontraseptifler kullanılır. Kontraseptif bitiminden sonraki üçüncü günde leuprolide asetat (40 mikrogram, günde iki kez) başlanır, ondan sonraki ikinci günde ise tedaviye yüksek doz gonadotropinler eklenir.

GnRH Agonist Flare Protokolü

Stimülasyona yanıtı zayıf olan kadınlarda, GnRH agonisti overyen stimülasyon ile birlikte uygulanabilir. Böylece hipofiz bezinin başlangıç yanıtı overyen stimülasyon için kullanılabilir. Bu "flare" protokolleri, spontan menstrüasyon sırasında ya da birkaç gün veya hafta boyunca kullanılan oral kontraseptiflerden sonra başlatılır. Böylesi bir

tedavi, kanamanın üçüncü gününde ya da son oral kontraseptif haptan 3-5 gün sonra başlayan, günde iki kez 40 mikrogramlık düşük doz leuprolid kullanımı şeklindedir. Leuprolide, büyüyen foliküllerin stimülasyonunu arttırır ve LH yükselmesini önler [67].

Yapılan bir metaanalizde yalnızca FSH kullanılan rejimlerle FSH ve LH'nın birlikte kullanıldığı tedavi şeması karşılaştırılmıştır. Yardımcı üreme teknikleri uygulanan 35 yaşın üzerindeki kadınlarda FSH ve LH kombinasyonu daha yüksek bir implantasyon ile sonuçlanmıştır [68].

Gonadotropinler

1961'de klinik pratiğe girişlerinden bu yana, LH ve FSH biyoaktivitesinin 1:1 oranında olduğu postmenapozal kadınların idrarından elde edilen gonadotropinler, ovulasyon indüksiyonunda önemli bir rol üstlenmektedir. Başlangıçta ham preparatın arıtılması, saflaştırılması ile üriner FSH (uFSH) elde edilse de 1996'dan bu yana rekombinant insan FSH'ı (rFSH) kullanılmaktadır [69].

Anovulatuvar kadınlarda gonadotropin tedavisinin birden fazla endikasyonu vardır. Kilo vermesine, klomifen veya letrozol tedavisi verilmesine rağmen ovulasyonun sağlanamadığı PKOS hastalarına, hipopituiterizmi olan hipogonadotropik anovulatuvar kadınlara veya hipotalamik amenoresi olan kadın hastalara gonadotropin tedavisi uygulanabilir.

1726 kadının dahil olduğu üriner gonadotropinlerle rekombinant insan FSH'ını karşılaştıran 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde şu sonuçlar görülmüştür: r-FSH ve üriner kaynaklı gonadotropinler için klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında bir farklılık olmadığı, hMG preparatları ile uFSH arasında da bir fark olmadığı, veriler değerlendirildiğinde, r-FSH ve üriner kaynaklı gonadotropinler arasında OHSS oranları açısından da bir fark izlenmediği ortaya konmuştur.

Gonadotropin Preparatları

a. Human Menapozal Gonadotropin (hMG):

Eşit miktarda (75'er IU) FSH ve LH içerir, intramusküler uygulanır.

b. Yüksek Saflıkta hMG:

İçeriği hMG ile aynıdır, saflık derecesi %95 ila %99'dur ve farklı olarak subkutan uygulanabilir.

c. Saflaştırılmış Üriner FSH:

Postmenapozal kadın idrarının kromatografik yöntemlerle anti-hCG antikoru içeren ortamdan geçirilerek hMG'nin içerisinden LH benzeri aktivite gösteren proteinlerin ayrılması sonucu elde edilir. İçeriği 75 IU FSH ve %1'den daha az LH şeklindedir. İntramüsküler yolla uygulanır [70].

d. Rekombinant FSH:

Daha az asidik izoformları daha fazla oranda içerir. Bu formların klirensi hızlıdır ve yarı ömürleri kısadır. 1995'te Folitropin alfa, 1996'da ise Folitropin beta kullanılmaya başlamıştır. Yüksek saflıkta olması, antikor oluşturmaması, üriner protein içermemesine bağlı olarak azalmış enfeksiyon ve daha az lokal veya sistemik allerjik reaksiyon göstermesi avantajları arasındadır. Subkutan uygulanabilir. Yarı ömrü yaklaşık 24-36 saattir. Total dozun 2/3'ü sistemik dolaşıma geçmektedir [71].

Ovulasyonun Tetiklenmesi

Ortalama çapı 18 mm ve daha fazla olan iki veya daha fazla folikülün olgunlaştığı düşünüldüğünde (her bir folikül için 200 pg/mL serum östradiol seviyesine ulaşılmışsa) ovulasyon kaskadını başlatmak için bir tetikleyici uygulanır. Ovulasyonu tetiklemek için hem üriner hem de rekombinant hCG kullanılabilir. Yapılan bir meta analizde son foliküler olgulaşmanın indüksiyonu için bu iki preparatın kullanımı arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir [72].

HCG uygulamasında en önemli tedirginliklerden biri yarılanma ömründen dolayı OHSS'ye sebep olma ihtimalidir. 256 hastayı içeren bir çalışmada, yarılanma ömrü HCG'ye göre daha kısa olan rekombinant LH ile HCG karşılaştırılmış olup her iki ilacın da toplanan oosit sayısı, embriyo sayısı ve klinik gebelik sonuçları açısından benzer etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Üstelik LH'nın HCG'ye göre daha düşük OHSS riskine sahip olduğu belirtilmiştir [73].

Ovulasyonun tetiklenmesinde GnRH agonistleri de kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde leuprolid asetat genelde tek bir enjeksiyonda ya da 12 saat arayla iki doz halinde verilen 1-4 mg'lık dozlarda kullanılır. Bu yöntem, yalnızca GnRH antagonist protokolü ile kullanılmaktadır. 2014 tarihli bir metaanalizde ovulasyon tetiklenmesinde GnRH agonistleriyle HCG karşılaştırılmış olup GnRH agonistlerinin daha az OHSS riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş fakat gebelik ve canlı doğum oranlarının HCG kullanılan hastalarda daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [74].

2.7. FOLİKÜL ASPİRASYONU VE FERTİLİZASYONU

Oosit Toplanması (OPU)

Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) eşliğinde her bir folikül içerisine iğne sokularak folikül içeriğinin aspirasyonu yöntemiyle yapılır. HCG uygulamasından yaklaşık 36 saat sonra gerçekleşir.

Folikül aspirasyonu sonrasında enfeksiyon ihtimalini ortadan kaldırmak için profilaktik antibiyotik uygulamasının faydalı olduğu gösterilmiştir [75]. Enfeksiyonların, önceden geçirilmiş hidrosalpinks gibi kronik olayların yeniden alevlenmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

TV-USG eşliğinde yapılan folikül aspirasyonunun yanında, radyasyon tedavisi verilecek hastalarda over transpozisyonu yapılmışsa veya vajenin konjenital yokluğu söz konusu ise laparoskopik olarak da oosit aspirasyonu yapılabilir.

Yapılan çalışmalar, canlı doğum hızlarının, siklus başına 15 ve daha fazla oosit toplanan kadınlarda arttığını göstermektedir [76]. Yeterli folikül gelişimine rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesine boş folikül sendromu denir. Bu durumda HCG enjeksiyonunun yapılmadığı veya yetersiz olduğu düşünülebilir.

Toplama işlemi sonrasında korona-kumulus kompleksinin genişliği ve parlaklığı baz alınarak oosit matürasyonu değerlendirilir. Oositin başarılı şekilde döllenmesi ve erken embriyonik gelişme olması için hem nükleer hem de sitoplazmik satürasyon değerlendirilmelidir. Oositlerin %70 ila %80'i nükleer matürasyona ulaşmış (metafaz II), kalan kısmı ise metafaz I'dir. Oositler, polar cisimciğin varlığı (MII) ya da yokluğu (MI) veya germinal vezikül varlığı (GV) açısından değerlendirilir.

Tablo 5: Oosit matürasyonunun değerlendirilmesi [76]

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

Toplanan oositler kültür ortamında spermatozoa ile karıştırılır. Oosit ve sperm inkübasyonu için optimum bir süre belirlenememiştir [77]. Hafif erkek faktör sebepli infertilitede özel tampon çözeltilerde yüksek konsantrasyonda sperm kullanımı ya da spermin ön inkübasyonu ile fertilizasyon ihtimali arttırılabilir [78].

Spermiyogram parametrelerinin normal olduğu hastalarda IVF sonrası fertilizasyon başarısızlığı insidansı %4-16 arasında değişmekle birlikte sonraki IVF sikluslarında tekrar eden başarısızlık oranı %30 kadardır [79]. Bu sebeple, önceki IV başarısızlığı ve şiddetli erkek faktör infertilitesi olması durumunda tek sperm hücresinin mikropipel yardımıyla oosit sitoplazması içerisine yerleştirme yöntemi olan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) önerilmektedir [80]. Erkek faktör infertilitesi olmayan çiftlerde ise ICSI ile IVF ve konvansiyonel IVF karşılaştırıldığında klinik bir fark görülmemiştir. Yapılan retrospektif çalışmalarda erkek faktör olmayan çiftlerde ICSI kullanımının, konvansiyonel IVF ile karşılaştırılmasında daha düşük implantasyon oranları ve canlı doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [81, 82].

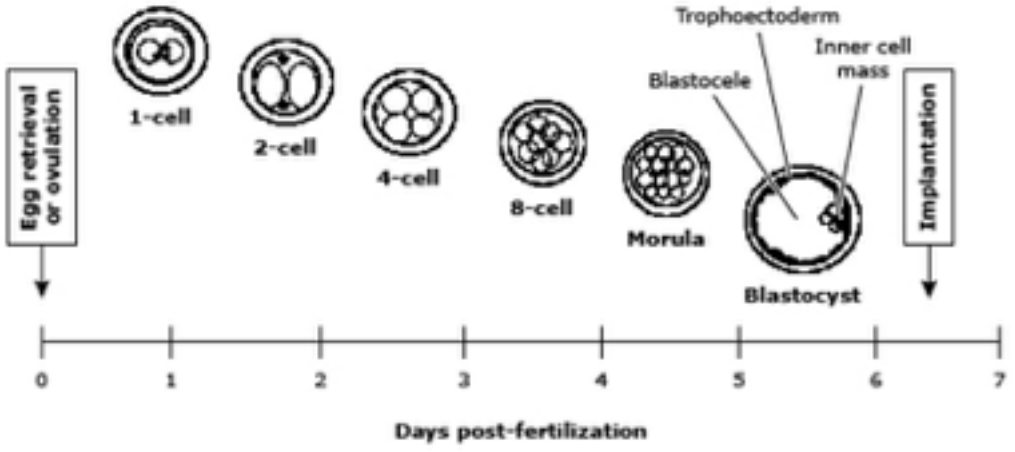
2.8. EMBRİYO YÖNETİMİ

IVF tedavisinin son aşaması olan embriyo transferi ve en iyi embriyonun seçimi önemlidir. ICSI işleminden bir gün sonra oositler fertilizasyon yönünden değerlendirilir. Oosit fertilizasyonu, ICSI işleminden yaklaşık 17 saat sonra zigot içerisinde iki pronükleus gözlemlenmesiyle doğrulanır. Fertilizasyon sonrasında embriyonun her

hücresi 12-14 saatte bir bölünür ve embriyo oosit toplanması sonrası 72. saatte yaklaşık 8 hücreye ulaşır. Blastokist aşamasına oosit alımından yaklaşık 5 gün sonra ulaşılır ve 7. günde de implantasyon beklenir. Bu sebeple transfer işlemi bu süreden önce planlanmalı ve yapılmalıdır. Pronükleer fazdan blastokist aşamasına dek herhangi bir aralıkta embriyo transferi yapılabilse de genelde ikinci veya üçüncü gün (6-8 hücre) ve grade 1 ya da 2 embriyolar tercih edilir. Eğer ikinci gün embriyo transferi yapılamayacak ise sonraki evre için özel medyumlara aktarılarak inkübatörde embriyo gelişimi takip edilir ve 5. veya 6. günde blastokist aşamasında transfer yapılabilir.

2. günden ziyade 3. gün embriyo transferinin daha az multiple gebelik, daha az sayıda embriyo transferi ve daha yüksek canlı gebelik oranlarıyla ilişkisi saptanmıştır [83]. Bir takım çalışmalarda ise kötü prognozlu hastaların 2. gün transferinden fayda görebileceği gösterilmiştir [84].

5. gün kültür ve transferin avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Doğal yollarda embriyonun fertilize olması ve fallop tüpünden uterin kaviteye ulaşması 4 gün sürdüğü için 5. gün transferi daha doğaldır. Blastokistler embriyonik genoma geçiş yapmış ve hücre farklılaşmasından geçmeyi başarmış olan hücrelerden oluşmuştur. Blastokist transferinin dezavantajı ise blastokist gelişmemesi ve dolayısıyla hastaya transfer edilecek bir embriyonun elde edilememesidir.



Şekil 4: Fertilizasyon sonrası embriyo gelişim aşamaları

Embriyo kalitesini belirlemede ve embriyo seçiminde kullanılan kriterler şunlardır:

- Pronükleus morfolojisi ve pronükleus skoru

- Klivaj hızı
- Blastomer sayısı, blastomer morfolojisi ve birbiriyle olan ilişkisi
- Blastomerler arası fragmanların dağılımı ve yoğunluğu
- Hatching (embriyonun zona pellicuda'nın dışına çıkması) varlığı
- Multinükleer blastomer varlığı

En önemli iki kriter blastomer sayısı ve fragmantasyon oranıdır [85]. Transfer kararında embriyo grade'leri değerlendirilir ve %50'den az fragmantasyonda olan embriyolar transfer edilir.

Tablo 6: Baczkowski ve arkadaşlarının kullandığı embriyo grade'lendirilmesi [85]

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

Klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirmek için transfer süresince servikal mukus, kan ve uterus kasılmalarının tetiklenmesinden kaçınılmalıdır. Bunu yapmak için yumuşak kateterler seçilmeli, embriyonun da fundusun yaklaşık 1 cm altına bırakılması önerilmektedir [86].

Luteal Faz Desteği

Doğal menstrüasyon siklusunda steroid hormonlar ovülasyonu takiben dördüncü günde tepe noktaya ulaşır ve bir hafta bu seviyede kalarak menstrüel periyottan 5 gün önce düşmeye başlar. İndüklenen sikluslarda ise çok sayıda korpus luteum oluşumu nedeniyle luteal faz hormon üretimi fizyolojik miktarın üzerinde ve kısa süreli olur. Luteal faz defekti, implantasyon penceresi döneminde tamamen olgun bir sekretuar endometriumun oluşmasındaki yetersizlik olarak tanımlanır ve infertilitenin %4'ünden sorumlu olduğu bilinmektedir [87]. YÜT veya ovülasyon indüksiyonu amacıyla gonadotropin tedavisi, folikül aspirasyonunda granuloza hücrelerinin bozulmalarına sebebiyet vererek ve fizyolojik değerin üzerindeki E2 seviyeleri ile GnRH agonist veya antagonist tedavisinin kombine etkisiyle endojen LH sekresyonunun supresyonuna sebep olarak iatrojenik luteal faz efektine yol açmaktadır [88]. Endometrial reseptiviteyi optimize etmek için luteal süreçte progesteron uygulamak yaygın olarak kullanılmaktadır [89]. Progesteron desteği OPU gününden transfer gününe kadar herhangi bir günde

başlanabilir ve ilk trimester sonuna kadar devam eder. Progesteron desteği oral olarak günlük 300-800 mg, vajinal jel olarak günlük 90 mg, vajinal tablet olarak günlük 100-600 mg ve intramüsküler 25-50 mg olarak uygulanabilir. İntramüsküler ve vajinal yolla uygulanan preparatlar eşit etkiye sahiptir fakat oral progesterondan daha az etkili oldukları görülmüştür [90]. Yapılan meta analizler östrojen desteğinin gebelik oranlarını arttırmadığını göstermekle birlikte geç luteal dönemdeki vajinal kanamayı önlemek için östradiol yaygın olarak vajinal progesteronla birlikte verilmektedir [91].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın materyalini 2017-2019 yılları arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde IVF/ICSI tedavisi yapılmış 230 açıklanamayan infertilite tanılı hasta oluşturmaktadır. Hastaların çocuk sahibi olamama nedenini açıklayacak herhangi bir patolojinin bulunmadığı durumlar açıklanamayan infertilite olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya en az bir yıldır düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonucu gebe kalamamış, açıklanamayan infertilite tanısı olan, ilk IVF denemesi olan, KOH için rekombinant FSH veya HMG kullanılan hastalar dahil edildi.

Açıklanamayan infertilite tanısı almış toplam 350 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranmış olup, bunların 120'si polikistik over ve düşük over rezervli hastalar olmaları sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda rekombinant FSH preparatı olarak follitropin alfa içeren Gonal F (Merck-Serono), HMG preparatı olarak Menagon, Menapur (Ferring) kullanılmıştı. FSH preparatının bir ampüşünde 75 IU follitropin alfa, HMG preparatının her bir ampülünde 75 IU human menapozal gonadotropin bulunur.

230 hastanın 103'ü HMG, 127'si r-FSH kullanan hasta grubundaydı. Seçilen hasta gruplarında kullanılan tedavi protokolü aşağıda belirtildiği gibi olup farklı tedavi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tedavi sırasında prematür luteinizasyon riskini engellemek için gonadotropin tedavisinin başlangıcının 5. gününden hCG gününe kadar GnRH antagonistleri (Ganirelix, Cetrorelix 250 mcg) kullanıldı. Gonadotropin başlangıç dozu 150-300 IU/gün olarak seçilmiştir ve seçimde hastaların yaşı, beden kitle indeksi, hormon seviyeleri, antral folikül sayıları dikkate alındı.

Gonadotropin başlangıcının beşinci gününde ve 8. günden itibaren günlük serum E2 değerleri ölçülüp kaydedildi. İlk ultrasonografi taraması tedavinin başlangıcından sonraki 5. günde ve sonraki 2-3 günde gereklilik halinde yapıldı. Gonadotropin dozu over yanıtına göre simülasyonun 5. gününden itibaren ayarlandı. En az 3 folikülde foliküler çap >17 mm olduğunda foliküler olgunlaşmayı sağlamak için 250 mcg/0.5 IU hCG içeren enjeksiyon intramüsküler olarak uygulandı. hCG enjeksiyonunun yapıldığı gün serum E2 seviyesi ve endometrial kalınlık ölçüldü.

OPU işlemi hCG enjeksiyonunu takiben 36 saat sonra ve 2-3 gün sonrasında da transfer işlemi yapıldı. Oosit toplama işlemi itibariyle luteal faz desteği olarak günlük vajinal progesteron jel (Crinone %8) uygulandı.

Oositler sentetik serum ilave edilmiş Irvine Scientific medyumuyla petri kabında 37C°'de ve %5 CO2 ortamında inkübe edildi. Embriyo transferi OPU sonrası 72. saatte Wallace kateteri ya da 11 Labotect kateteri kullanılarak gerçekleştirildi. Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayıları, bunların birbirlerine oranları, embriyo grade'leri, transferin kolay olup olmadığı, transfer sırasında kan ve mukus izlenip izlenmediği kaydedildi.

Embriyo transferi sonrası 12. günde serum beta HCG değerleri ölçüldü, >20 mIU/mL olan değere sahip hastalar gebe kabul edildi.

Hastaların yaşı, boyu, kilosu, beden kitle indeksi, infertilite süresi, gravida ve parite bilgileri, tedavi öncesi erken foliküler fazda ölçülen E2, FSH, LH, TSH, Prolaktin, Progesteron değerleri ve antral folikül sayısı, AMH değeri, stimülasyon süresi, gonadotropin başlangıç ve total dozları, hangi gonadotropin preparatının kullanıldığı, hcg günü ölçülen E2 ve endometrial kalınlık değerleri, antagonist süresi, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilite olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo grade'i, embriyonun kaçıncı günde transfer edildiği, transfer yapılamadıysa neden yapılamadığı ve beta HCG sonucu kaydedildi.

Açıklanamayan infertilite tanılı olgulara erken foliküler fazda bakılan LH seviyesi <3 IU/L olanlara yalnızca rekombinant FSH yerine HMG verilmesinin IVF sonuçlarına olumlu etki edebileceği düşünüldü.

4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) version 26.0 programı kullanıldı. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma), iki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student t testi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi, korelasyon analizlerinde normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyonu, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Sperman korelasyonu kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. İstatiksel anlamlılık için Tip I hata değeri % 5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışma 2017-2019 yılları arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek ünitesinde IVF/ICSI tedavisi yapılmış 230 açıklanamayan infertilite tanısı almış olgunun dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 32,2'dir, beden kitle indeksi ortalaması 25,3 kg/m^2'dir. Ortalama infertilite süresi 65,3 ay şeklinde ölçülmüştür (Tablo 7). Erken foliküler fazda ölçülen LH değeri, erken foliküler fazda ölçülen FSH ve LH değerlerinin birbirine oranı ve kullanılan gonadotropin preparatına göre farklı gruplar değerlendirilmiştir.

Tablo 7: Demografik özellikler

	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama**	**St. deviasyon**
Yaş	23	47	32.2	4.7
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	16.6	43.7	25.3	5.2
Gravida	0	7	0.4	0.9
İnfertilite süresi (ay)	12	168	65.3	32.7

LH Değerine Göre Grup Sonuçları

Çalışmaya alınan 230 hastadan erken foliküler fazda ölçülen LH değerlerine göre LH ≤3 IU olan 70 hasta (%30,4), LH >3 IU olan 160 hasta (%69,4) olduğu gözlenmiştir.

Tablo 8: LH değerine göre hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri

	LH ≤ 3 IU (n=70)	**LH >3 IU** (n=160)	**P değeri**
Hastanın yaşı (yıl)	32.0 ± 5.2	32.3 ± 4.5	0.6
İnfertilite süresi (ay)	66.1 ± 33.1	65 ± 32.5	0.8
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	26.8 ± 5.5	24.7 ± 4.9	0.08
AMH (ng/mL)	2.8 ± 1.8	3.4 ± 2.7	0.08
Antral folikül sayısı	11.9 ± 3.8	12.0 ± 4	0.7

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 23 ile 47 arasında değişmekte olup ortalaması 32,2'dir. Erken foliküler fazda ölçülen LH değeri ≤3 IU olanların yaş

ortalaması 32, >3 IU olanların yaş ortalaması 32,3 şeklindedir ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,6). Beden kitle indeksi ilk grupta ortalama 26,8 iken ikinci grupta 24,7'dir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,08). Hastaların tümünün infertilite süreleri 12 ve 168 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 65,3 ay şeklindedir. LH ≤3 IU olan hastaların infertilite süresi ortalama 66,1 ay iken LH >3 IU olan hastalarda bu süre ortalama 65 aydır. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p = 0,8) (Tablo 8).

LH ≤3 IU olan hastaların AMH değeri ortalama 2,8 ng/mL iken LH >3 IU olan olgularda ortalama AMH değeri 3,4 ng/mL şeklinde olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,08). Antral folikül sayılarına bakıldığında LH ≤3 IU grubunda ortalama antral folikül sayısı 11,9 iken bu sayı LH >3 IU olan grupta 12'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p = 0,7) (Tablo 8).

Hastaların LH ≤3 IU olanlarının stimülasyon süresi ortalama 9 gün, LH >3 IU olanların stimülasyon süresi ortalama 9,3 gündür. İki grup arasında anlamlı fark yoktur (p = 0,2) (Tablo 9).

Tablo 9: LH değerlerine göre hastaların stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları

	LH ≤ 3 IU (n=70)	**LH >3 IU** (n=160)	**P değeri**
Stimülasyon süresi (gün)	9 ±1.5	9.3 ± 2	0.2
Başlangıç gonadotropin dozu (IU)	236 ± 61	234 ± 58	0.6
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2158 ± 692	2245 ± 849	0.4
hCG günü E2 değeri (pg/mL)	1310 ± 772	1573 ± 879	0.02
hCG günü endometrial kalınlık (mm)	8.8 ± 2.2	9.1 ± 2.3	0.3
Antagonist süresi (gün)	5 ± 1.3	5 ± 1.5	0.3
Toplam oosit sayısı	7.7 ± 3.6	7.7 ± 4	0.2
M2 oosit sayısı	5.5 ± 3.2	5.6 ± 3.0	0.5
M2/Toplam oosit oranı	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.2
Fertilize olan oosit sayısı	4 ± 2.3	3.6 ± 2.2	0.3
Embriyo transferi yapılan hasta oranı	%87 (61/70)	%86 (138/160)	0,5
Transfer edilen embriyo sayısı	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.5	0.04
Blast evresinde transfer yapılan embriyo oranı (%)	%22 (14/61)	%23 (32/138)	0.5
Transfer yapılanlarda gebelik oranı (%)	%42 (26/61)	%43 (60/138)	0.5
Canlı doğum oranı (%)	%50 (13/26)	%65 (39/60)	0,1

LH ≤3 IU olan hastaların başlangıç gonadotropin dozu ortalama 236 IU, LH >3 IU olan hastaların başlangıç gonadotropin dozu ortalama 234 IU'dir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. LH ≤3 IU olan gruba kullanılan toplam gonadotropin dozunun ortalaması 2158 IU iken LH >3 IU olan hastalara kullanılan toplam gonadotropin dozu ortalaması 2245 IU şeklindedir. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,4) (Tablo 9).

LH ≤3 IU olan hastaların hCG günü E2 değeri ortalaması 1310 pg/mL, endometrial kalınlık ortalaması 8,8 mm'dir. LH >3 IU olan grupta hcg günü E2 değeri ortalaması 1573 pg/mL, endometrial kalınlık ortalaması 9,1 mm'dir. Hcg günü ölçülen E2 değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Hcg günü ölçülen endometrial kalınlık için gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0,3) (Tablo 9).

Her iki gruba da verilen antagonist süresi ortalama 5 gündür ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,3). OPU'da toplanan toplam oosit sayısı LH ≤3 IU olan grup için ortalama 7,7 iken LH >3 IU olan grup için 7,7'dir ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (p = 0,2). M2 oosit sayısı LH ≤3 IU olan grup için ortalama 5,5 iken LH >3 IU olan grup için ortalama 5,6'dır. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,5). M2 oosit ve toplam oosit sayılarının oranlarına bakıldığında her iki grup için de bu değer ortalama 0,7'dir ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p = 0,2) (Tablo 9).

LH ≤3 IU olan grupta fertilize olan oosit sayısı ortalama 4 iken LH >3 IU olan grupta bu değer ortalama 3,6'dır. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,3). LH ≤3 IU olan grupta 70 hastadan 61'ine (%87) embriyo transferi yapılmış, 9'una (%13) transfer yapılmamıştır. 9 hastadan 4'ünde embriyo gelişim arresti, 3'ünde empty folikül sendromu, 2'sinde ise fertilizasyon başarısızlığı sebebiyle transfer aşamasına geçilememiştir. LH >3 IU olan 160 hastadan 138'ine (%86) transfer yapılırken 22'sine (%14) transfer yapılmamıştır. Transfer yapılmayan 22 hastadan 9'una embriyo gelişim arresti, 9'una fertilizasyon başarısızlığı, 4'üne ise siklus iptali sebebiyle transfer gerçekleştirilememiştir. LH ≤3 IU olan gruba transfer edilen embriyo sayısı ortalama 1,2 iken LH >3 IU olan gruba transfer edilen ortalama embriyo sayısı 1,1'dir ve iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (p <0,05) (Tablo 9).

LH ≤3 olan grupta 61 embriyodan 14'ü (%22) blast aşamasında transfer edilmişken LH >3 olan grupta 138 embriyodan 32'si (%23) blast aşamasında transfer edilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,5) (Tablo 9).

LH ≤3 IU olan ve embriyo transferi yapılan 61 hastadan 26'sında (%42) klinik gebelik izlenmiştir. LH >3 IU olup embriyo transferi yapılan 138 hastanın 60'ında (%43) klinik gebelik oluşmuştur ve her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p = 0,5). Klinik gebelik izlenen olgularda canlı doğum oranı LH ≤3 IU olan grupta %50 iken LH >3 olan grupta %65 izlenmiştir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,1) (Tablo 9).

FSH/LH Oranına Göre Grup Sonuçları

Tüm hastaların erken foliküler dönemdeki FSH ve LH değerleri birbirine oranlandığında FSH/LH ≤3,5 olan 217 hasta (%94,3), FSH/LH >3,5 olan 13 hasta (%5,7) olduğu gözlenmiştir. Erken foliküler dönem FSH/LH ≤3,5 olan hastaların yaş ortalaması 32,2 iken FSH/LH >3,5 olan hastaların yaş ortalaması 32,9'dur. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,6) (Tablo 10).

Tablo 10: FSH/LH oranına göre hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri

	FSH/LH ≤3,5 (n=217)	**FSH/LH >3,5** (n=13)	**P değeri**
Hastanın yaşı (yıl)	32.2 ± 4.7	32.9 ± 5	0.6
İnfertilite süresi (ay)	65.7 ± 33	58.1 ± 27	0.4
Beden kitle indeksi (kg/m^2)	25.3 ± 5.2	26.5 ± 4.2	0.6
AMH (ng/mL)	3.3 ± 2.5	1.9 ± 1.3	0.01
Antral folikül sayısı	12.1 ± 4	9.4 ± 3.6	0.02

İnfertilite sürelerine bakıldığında FSH/LH ≤3,5 olan hastaların infertilite süreleri ortalama 65,7 aydır. FSH/LH >3,5 olan grubun infertilite süresi ortalama 58,1 aydır ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,4). FSH/LH ≤3,5 olan grubun beden kitle indeksi ortalama 25,3 iken FSH/LH >3,5 olan grubun beden kitle indeksi ortalama 26,5'tir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,6) (Tablo 10).

FSH/LH ≤3,5 olan grubun AMH değeri ortalama 3,3 ng/mL iken FSH/LH >3,5 olan hastaların ortalama AMH değeri 1,9 ng/mL'dir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05). FSH/LH ≤3,5 olan hastaların antral folikül sayısı ortalama 12,1'dir. Bu değer FSH/LH >3,5 olan grup için 9,4'tür ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 10).

Tablo 11: FSH/LH oranlarına göre hastaların stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları

	FSH/LH ≤3,5 (n=217)	**FSH/LH >3,5** (n=13)	**P değeri**
Stimülasyon süresi (gün)	9.2 ± 1.8	9.8 ± 1.7	0.2
Başlangıç gonadotropin dozu (IU)	233 ± 59	265 ± 49	0.04
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2193 ±805	2642 ± 692	0.04
hCG günü E2 değeri (pg/mL)	1510 ± 865	1203 ± 618	0.1
hCG günü endometrial kalınlık (mm)	9 ± 2.3	9.2 ± 2.4	0.7
Antagonist süresi (gün)	5.1 ± 1.4	5.3 ± 1.6	0.2
Toplam oosit sayısı	7.8 ± 3.9	6.6 ± 3.3	0.1
M2 oosit sayısı	5.6 ± 3	4.2 ± 2.9	0.1
M2/Toplam oosit oranı	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.04
Fertilize olan oosit sayısı	3.7 ± 2.3	3.8 ± 2.4	0.9
Embriyo transferi yapılan hasta oranı (%)	%86 (188/217)	%84 (11/13)	0,5
Transfer edilen embriyo sayısı	1.1 ± 0.5	1.5 ± 0.5	0.04
Blast evresinde transfer yapılan embriyo oranı (%)	%22 (42/188)	%36 (4/11)	0.2
Transfer yapılanlarda gebelik oranı (%)	%43 (81/188)	%45 (5/11)	0.5
Canlı doğum oranı (%)	%61 (50/81)	%40 (2/5)	0,3

İlk grup için ortalama stimülasyon süresi 9,2 gün iken ikinci grupta 9,8 gündür. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,2). FSH/LH ≤3,5 olan grubuna verilen başlangıç gonadotropin dozu ortalama 233 IU'dir. FSH/LH >3,5 olan gruba verilen başlangıç gonadotropin dozu ortalama 265 IU'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05). FSH/LH ≤3,5 grubuna verilen toplam gonadotropin dozu ortalama 2193 IU iken FSH/LH >3,5 grubuna verilen toplam doz ortalama 2642 IU şeklindedir. Her iki grup arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p <0,05) (Tablo 11).

Hastalardan FSH/LH ≤3,5 olanların hCG günü E2 değeri ortalama 1510 pg/mL, ölçülen ortalama endometrial kalınlık 9 mm'dir. FSH/LH >3,5 olan grupta hCG günü E2 değeri ortalama 1203 pg/mL, ölçülen ortalama endometrial kalınlık 9,2 mm'dir. Hcg günü

ölçülen E2 değerleri açısından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,1). Hcg günü ölçülen endometrial kalınlık için gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0,7) (Tablo 11).

FSH/LH ≤3,5 olan gruba uygulanan antagonist süresi ortalama 5,1 gündür. FSH/LH >3,5 olan gruba uygulanan ortalama antagonist süresi 5,3 gündür. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,2). OPU işlemi sonrasında FSH/LH ≤3,5 olan gruptan toplanan toplam oosit sayısı ortalama 7,8'dir. FSH/LH >3,5 olan gruptan toplanan toplam oosit sayısı ortalama 6,6'dır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,1). FSH/LH ≤3,5 olan hastaların M2 oosit sayısı ortalama 5,6'dır. FSH/LH >3,5 olan hastaların M2 oosit sayısı ortalama 4,2'dir. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,1). FSH/LH ≤3,5 olan grubun M2 oosit/toplam oosit oranı ortalama 0,7 iken FSH/LH >3,5 olan grupta bu oran 0,6'dır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 11).

FSH/LH ≤3,5 olan grupta fertilize olan oosit sayısı ortalama 3,7'dir. FSH/LH >3,5 olan grupta fertilize olan oosit sayısı 3,8'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,9). FSH/LH ≤3,5 olan 217 hastadan 188'ine (%86) embriyo transferi yapılırken 29'una (%14) transfer yapılmamıştır. Transfer yapılmayan 29 hastadan 13'ünde embriyo gelişim arresti, 11'inde fertilizasyon başarısızlığı, 5'inde ise empty folikül sendromu sebebiyle transfer gerçekleştirilememiştir. FSH/LH >3,5 olan 13 hastadan 11'ine (%84) embriyo transferi yapılmıştır, transfer yapılmayan 2 hastada ise siklus iptali olduğundan transfer gerçekleşmemiştir. FSH/LH ≤3,5 olan grupta transfer edilen embriyo sayısı ortalama 1,1 iken FSH/LH >3,5 olan grupta transfer edilen embriyo sayısı ortalama 1,5'tir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 11).

FSH/LH ≤3,5 olan grupta 188 embriyodan 42 tanesi (%22) blast aşamasında transfer edilmişken FSH/LH >3,5 olan grupta 11 embriyodan 4 tanesi (%36) blast aşamasında transfer edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,2) (Tablo 11).

Transfer yapılan hastaların gebelik oranlarına bakıldığında FSH/LH ≤3,5 olan grup için 188 hastadan 81'inde gebelik saptanmışken (%43), FSH/LH >3,5 olan grupta 11 hastadan 5'inde (%45) gebelik saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,5). FSH/LH ≤3,5 olan grupta 81 gebelikten 50'si (%61) canlı doğum

ile sonuçlanmışken FSH/LH >3,5 olan grupta 5 gebelikten 2'si (%40) canlı doğum ile sonuçlanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,3) (Tablo 11).

Kullanılan Gonadotropin Preparatına Göre Grup Sonuçları

230 hastanın 103'üne (%44,8) gonadotropin tedavisi olarak HMG, 127'sine ise rekombinant FSH (%55,2) verilmiştir. HMG kullanan hastaların yaş ortalaması 33,3 iken r-FSH kullanan hastaların yaş ortalaması 31,4'tür ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p <0,05) (Tablo 12).

Tablo 12: Gonadotropin preparatına göre hastaların demografik, laboratuvar ve ultrasonografik özellikleri

	HMG (n=103)	**r-FSH** (n=127)	**P değeri**
Hastanın yaşı (yıl)	33.3 ± 4.8	31.4 ± 4.5	<0.01
İnfertilite süresi (ay)	67 ± 36	63 ± 30	<0.01
Beden kitle indeksi	26.7 ± 5.3	24.2 ± 4.8	<0.01
LH (mIU/mL)	3.7 ± 1.5	4.4 ± 2.0	<0.01
FSH (mIU/mL)	6.1 ± 2.3	5.9 ± 1.4	<0.01
Prolaktin **(ng/mL)**	16.3 ± 8.2	16.8 ± 7.9	0.6
TSH **(uIU/mL)**	1.8 ± 1.0	1.8 ± 0.9	0.2
AMH (ng/mL)	2.5 ± 1.85	3.8 ± 2.79	<0.01
Antral folikül sayısı	11.1 ± 3.8	12.7 ± 3.9	<0.01

HMG kullanan hastaların infertilite süresi ortalama 67 ay, r-FSH kullananların infertilite süresi ortalama 63 aydır. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p <0,05). HMG verilen hastaların beden kitle indeksi ortalama 26,7'dir. r-FSH verilen hastaların ortalama beden kitle indeksi 24,2'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 12).

Hastaların erken foliküler fazda ölçülen FSH değerlerine bakıldığında HMG verilen hastalarda ortalama 6,1 mIU/mL, r-FSH verilen hastalarda ortalama 5,9 mIU/mL şeklindedir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05). Erken foliküler fazda ölçülen LH değerlerine bakıldığında HMG verilen hastaların ortalama LH değeri 3,7 mIU/mL iken r-FSH verilen hastaların ortalama LH değeri 4,4 mIU/mL'dir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05) (Tablo 12).

HMG verilen hastaların AMH değeri ortalama 2,5 ng/mL, r-FSH verilen hastaların ortalama AMH değeri 3,8 ng/mL şeklindedir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05). HMG verilen hastaların ultrasonografik antral folikül sayısı ortalama 11,1 iken r-FSH verilen grubun antral folikül sayısı ortalama 12,7'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p <0,05) (Tablo 12).

Tablo 13: Gonadotropin preparatlarına göre hastaların stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları

	HMG (n=103)	**r-FSH** (n=127)	**P değeri**
Stimülasyon süresi (gün)	9.4 ± 2.0	9.1 ± 1.7	0.1
Gonadotropin başlangıç dozu (IU)	259 ± 57	215 ± 53	<0.01
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2491 ± 832	1997 ± 710	<0.01
hcg günü E2 değeri (pg/mL)	1464 ± 773	1517 ± 917	0.1
hcg günü endometrial kalınlık (mm)	9.0 ± 2.3	9.0 ± 2.3	0.8
Antagonist süresi (gün)	5.3 ± 1.4	5.1 ± 1.5	0.3
Toplam oosit sayısı	7 ± 4	8.3 ± 3.7	<0.01
M2 oosit sayısı	5 ± 3.1	6 ± 3	<0.01
M2/Toplam oosit oranı	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.3
Fertilize olan oosit sayısı	3.5 ± 2.4	3.9 ± 2.2	0.2
Embriyo transferi yapılan hasta oranı(%)	%83 (86/103)	%88 (113/127)	0,1
Transfer edilen embriyo sayısı	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.5	<0.01
Transfer edilen embryonun blast oranı	%23 (20/86)	%23 (26/113)	0.5
Transfer yapılanlarda gebelik oranı (%)	%44 (38/86)	%42 (48/113)	0.4
Canlı doğum oranı (%)	%63 (24/38)	%58 (28/48)	0,4

Stimülasyon sürelerine bakıldığında HMG verilen grupta ortalama 9,4 gün iken r-FSH verilen grupta ortalama stimülasyon süresi 9,1 gündür. Her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,1) (Tablo 13).

HMG verilen grubun başlangıç gonadotropin dozu ortalama 259 IU, r-FSH verilen grubun başlangıç dozu ortalama 215 IU'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05). HMG alan gruba verilen toplam gonadotropin dozu ortalama 2491 IU, r-FSH alan gruba verilen toplam gonadotropin dozu ortalama 1997 IU'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 13).

HMG verilen grupta hCG günü E2 değeri ortalama 1464 pg/mL iken r-FSH verilen grupta bu değer ortalama 1517 pg/mL'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,1). HMG verilen grupta hCG günü endometrial kalınlık ortalama 9 mm'dir, r-FSH verilen grupta ortalama 9 mm'dir ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p = 0,8). HMG verilen grupta ortalama antagonist süresi 5,3 gündür. r-FSH verilen grupta ortalama antagonist süresi 5,1 gündür. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,3) (Tablo 13).

HMG verilen grupta OPU'da toplanan toplam oosit sayısı ortalama 7 iken r-FSH verilen grupta bu değer ortalama 8,3'tür ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05). HMG verilen grupta M2 oosit sayısı ortalama 5, r-FSH verilen grupta M2 oosit sayısı ortalama 6'dır. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p <0,05). Fertilize olan oosit sayısı HMG verilen grupta ortalama 3,5 iken r-FSH verilen grupta ortalama 3,9'dur. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,2) (Tablo 13).

HMG verilen 103 hastadan 86'sına (%83) embriyo transferi yapılmışken 17'sine (%17) transfer yapılamamıştır. Bu 17 hastadan 7'sine fertilizasyon başarısızlığı, 6'sında grade 1 embriyo gelişimi, 4'üne ise empty folikül sendromu sebebiyle transfer yapılamamıştır. R-FSH verilen 127 hastadan 113'üne (%88) embriyo transferi yapılmış, 14'üne (%12) transfer yapılamamıştır. 14 hastadan 7'sine embriyo gelişim arresti, 4'üne fertilizasyon başarısızlığı, 3'üne ise siklus iptali sebepleriyle transfer yapılamamıştır. HMG verilen grupta transfer edilen embriyo sayısı ortalama 1,2 iken r-FSH verilen grupta bu değer ortala 1,1'dir. Gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p <0,05). HMG verilen grupta 86 embriyodan 20 tanesi (%23) blast aşamasında transfer edilmiştir. r-FSH verilen grupta 113 embriyodan 26 tanesi (%23) blast aşamasında transfer edilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,5). HMG verilen ve embriyo transferi yapılan 86 hastanın 38'inde (%44) gebelik oluşmuştur. r-FSH verilen ve embriyo transferi yapılan 113 hastanın 48'inde (%42) gebelik oluşmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = 0,4). Canlı doğum oranlarına bakıldığında HMG verilen hastalarda 38 klinik gebelikten 24'ü (%63) canlı doğum ile sonuçlanmışken r-FSH verilen hastalarda 48 klinik gebelikten 28'i (%58) canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = 0,4). (Tablo 13).

LH Değeri ve Gonadotropin Preparatlarına Göre Grup Sonuçları

Tablo 14: LH değeri ve verilen gonadotropin preparatlarına göre laboratuvar, ultrasonografi, stimülasyon parametreleri ve siklus sonuçları

	LH ≤3 (n=70)			**LH >3** (n=160)		
	HMG (n=34)	**r-FSH (n=36)**	**P değeri**	**HMG (n=69)**	**r-FSH (n=91)**	**P değeri**
AMH (ng/mL)	2,3 ± 1,4	3,4 ± 2	0,02	2,7 ± 2	4 ± 3	<0.05
Antral folikül sayısı	11.7 ± 3.8	12.1 ± 3.9	0.4	10.8 ± 3.9	13 ± 3.8	<0.05
Gonadotropin başlangıç dozu (IU)	251.4 ± 60.9	222.2 ± 59	0.04	264.1 ± 55.4	212.5 ± 51.2	<0.05
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2330.5 ± 718.5	1995.1 ± 633	0.04	2571.5 ± 877.7	1998 ± 741.8	<0.05
Stimülasyon süresi (gün)	9.1 ± 1.4	9.0 ± 1.6	0.3	9.5 ± 2.3	9.2 ± 1.7	0.04
hCG günü E2 değeri (pg/mL)	1303.8 ± 682.1	1317.5 ± 858.3	0.5	1543.2 ± 808.3	1595.9 ± 933	0.1
hCG günü endometrial kalınlık (mm)	9.1 ± 2.1	8.5 ± 2.2	0.2	8.9 ± 2.3	9.2 ± 2.3	0.4
Antagonist süresi (gün)	5 ± 1.2	5 ± 1.4	0.2	5.4 ± 1.4	5.1 ± 1.5	0.2
Toplam oosit sayısı	7.4 ± 3.8	8 ± 3.5	0.3	6.8 ± 4	8.4 ± 3.8	0.01
M2/toplam oosit oranı	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.3	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.4
Fertilize olan oosit sayısı	3.7 ± 2.6	4.1 ± 2	0.1	3.4 ± 2.2	3.8 ± 2.2	0.2
Embriyo transferi yapılan hasta oranı (%)	%79 (27/34)	%94 (34/36)	0,07	%85 (59/69)	%86 (79/91)	0,1
Transfer edilen embryo sayısı	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.5	0.1	1.2 ± 0.5	1.1 ± 0.4	0.2
Transfer yapılanlarda gebelik oranı (%)	%44 (12/27)	%41 (14/34)	0.5	%44 (26/59)	%43 (34/79)	0.5
Canlı doğum oranı (%)	%50 (6/12)	%50 (7/14)	0,6	%69 (18/26)	%61 (21/34)	0,3

LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta ortalama AMH değeri 2,3 ng/mL iken r-FSH verilen grupta ortalama AMH değeri 3,4 ng/mL'dir ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir (p <0,05). LH >3 IU olan grupta HMG verilenlerde AMH değeri ortalaması 2,7 ng/mL, r-FSH verilenlerde AMH değeri ortalaması 4 ng/mL'dir. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05). LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilenlerde antral folikül sayısı ortalama 11,7 iken r-FSH verilen hastalarda antral folikül sayısı ortalama 12,1'dir. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,4). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta antral folikül sayısı ortalama 10,8 iken r-FSH verilen hastalarda ortalama 13'tür ve bu iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (p <0,05) (Tablo 14).

Gonadotropin başlangıç dozuna bakıldığında LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta başlangıç dozu ortalama 251,3 IU iken r-FSH verilenlerde ortalama doz 222,2 IU'dir. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir (p <0,05). LH >3 IU olan hastaların HMG verilen grubunda başlangıç gonadotropin dozu ortalama 264,1 IU'dir, r-FSH verilenlerde ise ortalama doz 212,5 IU'dir. Bu iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (p <0,05). LH ≤3 IU olan hastalarda HMG verilen gruba uygulanan toplam gonadotropin dozu ortalama 2330,5 IU iken r-FSH verilen gruba uygulanan ortalama toplam gonadotropin dozu 1995,1 IU'dir. İki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05). LH >3 IU olan hastalarda HMG verilen gruba uygulanan toplam gonadotropin dozu ortalaması 2571,5 IU, r-FSH verilen gruba uygulanan toplam gonadotropin dozu ortalaması 1998 IU'dir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 14).

LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta ortalama stimülasyon süresi 9,1 gün iken r-FSH verilen grupta bu değer 9 gündür ve iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,3). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilenlerde ortalama stimülasyon süresi 9,5 gündür, r-FSH verilen grupta bu değer 9,2 gündür. İki değer arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05). LH ≤3 IU olan hastalardan HMG ve r-FSH verilen her iki grupta da ortalama antagonist süresi 5 gündür ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,2). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta antagonist süresi ortalama 5,4 gün iken r-FSH verilen grupta bu değer 5,1 gündür. İki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,2) (Tablo 14).

HCG günü estradiol değerlerine bakıldığında LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta ortalama E2 değeri 1303,8 pg/mL iken bu değer r-FSH verilen grupta 1317,5 pg/mL'dir ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur (p = 0,5). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta hCG günü E2 değeri ortalaması 1543,2 pg/mL'dir. Bu değer r-FSH verilen grupta 1595,9 pg/mL'dir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,1). LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta hCG günü endometrial kalınlık ortalama 9,1 mm'dir, r-FSH verilen grupta 8,5 mm'dir ve iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p = 0,2). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta hCG günü ortalama endometrial kalınlık 8,9 mm iken bu değer r-FSH verilen grup için 9,2 mm'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,4) (Tablo 14).

LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta OPU sonrası elde edilen toplam oosit sayısı ortalama 7,4 iken r-FSH verilen grupta bu sayı ortalama 8'dir ve iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,3). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta toplam oosit sayısı ortalaması 6,8 iken r-FSH verilen grupta bu değer 8,4'tür ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p <0,05) (Tablo 14).

Fertilize olan oosit sayısına bakıldığında LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta bu sayı ortalama 3,7 iken r-FSH verilen grupta ortalama 4,1'dir; iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,1). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta fertilize olan oosit sayısı ortalama 3,4 iken r-FSH verilen grupta bu değer 3,8'dir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,2). Transfer edilen embriyo sayılarına bakıldığında LH ≤3 IU olan hastalardan HMG ve r-FSH verilen iki grupta da ortalama embriyo sayısı 1,2'dir ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p = 0,1). LH >3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta transfer edilen embriyo sayısı ortalama 1,2 iken bu değer r-FSH verilen grup için 1,1'dir ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,2) (Tablo 14).

LH ≤3 IU olan hastalardan HMG verilen grupta transfer yapılan 27 olgudan 12'sinde (%44) gebelik izlenmiştir, r-FSH verilen grupta transfer yapılan 34 hastadan 14'ünde (%41) klinik gebelik izlenmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p = 0,5). LH >3 olan hastalardan HMG verilen grupta transfer yapılan 59 olgudan 26'sında (%44) klinik gebelik saptanmışken r-FSH verilenlerde embriyo transferi yapılan 79 hastadan 34'ünde (%43) gebelik saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,5). LH ≤3 IU olan grupta HMG kullananlarda 12 gebelikten 6'sı (%50) canlı doğumla sonuçlanmış, r-FSH kullananlarda 14 gebelikten 7'si (%50) canlı doğumla sonuçlanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p = 0,6). LH >3 IU olan grupta HMG kullananlarda 26 gebelikten 18'i (%69) canlı doğumla sonuçlanırken r-FSH kullananlarda 34 gebelikten 21'i (%61) canlı doğumla sonuçlanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,3) (Tablo 14).

6. TARTIŞMA

KOH protokolünde farklı hasta gruplarına farklı gonadotropin preparatlarının ve farklı dozların kullanılmasının yardımcı üreme tekniklerinin başarısına etkisi hala tartışmalıdır. KOH'un kişiye özgü ve dikkatlice planlanması IVF başarısını etkilemekte önem arz etse de, günümüzde kişinin önceki IVF denemesi dışında ilaçlara verdiği yanıtı önceden belirlemede kullanılan bir teknik yoktur. Antral folikül gelişiminde FSH ana düzenleyici hormon olarak görülse de LH da steroidogenez ve öncül folikülün gelişimi için anahtar roller üstlenir. İki hücre iki gonadotropin modeline göre FSH ve LH'nin her ikisi de normal foliküler büyüme ve matürasyonu için gereklidir. Dahası, deneysel ve klinik çalışmalara bakıldığında folikülogenezde LH için bir eşik değeri olduğu görülmektedir [92]. Ayrıca LH'ın doğal ve stimüle edilen siklusların farklı evrelerinde farklı fonksiyonlarla görev aldığı bilinmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastaların dahil edildiği çalışmalar göstermiştir ki LH'nin olmadığı durumlarda oosit sayısının, fertilizasyon oranının ve E2 konsantrasyonlarının azalmasına rağmen LH'nin eklenmesi ile birlikte foliküler gelişimin ve E2 salınımının arttığı, FSH'nin etkisinin artarak foliküler gelişimin hızlandığı ve hCG'ye maruz kalan foliküllerin luteinizasyonunun başarısının arttığı bilinmektedir [93]. LH desteğinin agonist ve antagonist sikluslardaki etkisi hala çalışmalara konu olmakla birlikte r-FSH ile birlikte LH desteğinde bulunulmasının foliküler gelişim için daha iyi bir ortam ve implantasyon için daha iyi bir endometrial reseptivite sağladığı gösterilmiştir [94]. Antagonist sikluslarda LH desteği için HMG preparatlarının kullanılmasının daha başarılı IVF sonuçları verdiği düşünülmektedir. Bunun altında yatan teori, HMG'nin hem FSH hem de hCG formunda eksojen LH aktivitesi sağlamasıdır.

Mukherjee ve ark., 1996 yılında yaptığı ve 74 hastanın dahil edildiği çalışmada erken foliküler evredeki LH değeri için eşik değerin 3 IU, FSH/LH oranının ise 3,5 olması durumunda gebelik sonuçlarının değiştiğini saptamıştır [95]. Orvieto ve ark. 2008 tarihli çalışmalarında ise LH değeri 3 IU'nin altında olan hastalarda hCG günü ölçülen E2 değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır [96]. Çalışmamızda erken foliküler dönem LH değerinin 3 IU'nin altında olduğu hastalarda hCG günü ölçülen E2 değerleri, 3 IU'nin üstünde olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Mukherjee ve ark. mensin 3. günü ölçülen LH değerinin <3 IU olan ve FSH/LH oranı > veya = 3,5 olan

hastaların KOH'a zayıf yanıt verdiği, bu hastaların hCG günü ölçülen E2 değerlerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi daha düşük olduğu gösterilmiştir [95]. HCG günü ölçülen E2 değerinin KOH sonrasında elde edilen oosit sayısıyla doğru orantılı olduğu bilinmektedir [97]. Düşük E2 değerleri, OPU'da daha az oosit elde etme anlamına gelir. Çalışmamızda LH değeri 3 IU'nin altında olan hastalarda toplanan ortalama oosit sayısı 5,5 iken 3 IU'nin üstünde olan hastalardaki toplam oosit sayısı ortalaması 5,6'dır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen toplanan oosit sayısı ortalaması LH ≤3 olan grupta daha azdır. Ho ve ark. 2005 yılında 245 olgu ile yaptıkları çalışmada LH değerinin elde edilen matür oosit sayısı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [98]. Bizim çalışmamızda LH ≤3 IU olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da toplam oosit sayısı daha az çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda LH değeri 3'ün üstünde olan hastalarda canlı gebelik oranı 3'ün altında olan hastalara göre daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir. Benmaciche ve ark. 2019 yılında yaptığı güncel çalışmada LH değerinin yükseldikçe devamlılık gösteren ve canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerin arttığı gösterilmiştir [99]. Çalışmamıza benzer şekilde Prasad ve ark. 2013'te yayınladığı çalışmada da LH değeri 3 IU'nin altında olan hastaların gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük seyrettiği rapor edilmiştir [100]. Çalışmamız, LH seviyesi ile klinik gebelik oranları arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Bu çalışmamızda FSH/LH oranı ≤3,5 olan grubun başlangıç gonadotropin dozu ve verilen toplam gonadotropin dozu, FSH/LH >3,5 olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Kofinas ve ark. 2014 yılında 676 hastayla yaptıkları çalışmada da FSH/LH oranı yüksek olan hastalara verilen toplam gonadotropin dozunun daha fazla olduğu gösterilmiştir [101]. Buradan mensin 3. günü ölçülen FSH ve LH değerlerinin oranına göre hastaya verilecek gonadotropinin başlangıç ve toplam dozlarının önceden öngörülebileceği çıkarılabilir. Çalışmamızda FSH/LH oranının bir diğer sekonder sonuç olan stimülasyon süresi üzerinde değişiklik oluşturmadığını saptadık ve bu sonuç, Kofinas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumluydu.

637 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada mensin 3. günü ölçülen FSH/LH oranının yüksek durumunda overlerin KOH'a zayıf yanıt verdiği bildirilmiştir [13]. Ho ve ark. ve Yamashita ve ark. çalışmalarında gösterildiği üzere FSH/LH oranı yüksek olan hastaların toplam oosit sayıları, hCG günü E2 değerleri ve M2 oosit sayıları daha düşüktür

[98, 102]. Bizim çalışmamızda da FSH/LH oranı düşük olan hastaların toplam oosit sayıları, M2 oosit sayıları ve hCG günü E2 değerleri FSH/LH oranı yüksek olanlara kıyasla yüksek çıkmıştır fakat değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her ne kadar klinik gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da FSH/LH oranı 3,5'tan küçük olan hastalardan elde edilen M2/toplam oosit oranı, anlamlı olarak daha yüksektir. Çalışmamızda FSH/LH oranı düşük olan grupta canlı doğum oranı daha yüksek seyretmiştir. Shrim ve ark., Prasad ve ark. ve Seçkin ve ark. Çalışamalarında da benzer sonuç rapor edilmiştir [100, 103, 104]. Çalışmamız, FSH/LH oranı ile klinik gebelik sonuçları arasındaki literatür bilgisini destekler niteliktedir.

Santi ve ark. 2017 yılında toplam 5512 hastanın incelendiği 20 çalışmayı derlediği meta analizde HMG'nin verildiği gruplara kıyasla yalnızca r-FSH verilen hasta gruplarında toplam oosit sayısı ve MII oosit sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur [105]. Bizim çalışmamız da bu veriyi destekler niteliktedir. Aynı meta analizde canlı gebelik oranlarının ele alındığı 25 çalışma değerlendirilmiş ve r-FSH ve HMG verilen gruplara bakıldığında HMG verilenlerde gebelik oranının daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik gebelik ve canlı doğum oranları HMG verilen grupta daha yüksektir. Homojen grup olarak açıklanamayan infertilite olgularının ele alındığı KOH gruplarında HMG'nin canlı gebelik oranlarını arttırdığı, r-FSH'nin ise toplam oosit sayısını arttırdığı sonucuna vardık.

Vuong ve ark. 2015'te yaptığı ve 240 hastayı inceledikleri çalışmada r-FSH verilen ve r-FSH ile birlikte r-LH verilen gruplar karşılaştırılmıştır [106]. Canlı doğum oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Toplanan oosit sayısı ve kaliteli embriyo sayısı açısından da farklılık saptanmamıştır. Çalışmalarında KOH protokolüne eklenen LH desteğinin canlı doğum oranında, toplanan oosit sayısında, implantasyon oranında ve klinik gebelik oranlarında anlamlı birer farklılık yaratmadığını ortaya koymuşlardır. Benzer bulguları König ve ark., Fabregues ve ark. da yaptıkları çalışmada raporlamıştır [94, 107]. Kolibianakis ve ark. derledikleri 2007 tarihli meta analizde 35 yaşın üstündeki hastalara r-LH eklemenin faydası olmadığı gösterilmiştir [108]. Bunların tersine Lehert ve ark. 2014 tarihli sistematik derlemesinde sadece r-FSH verilen hastalara kıyasla r-FSH ve r-LH'nin birlikte verildiği hastalarda klinik gebelik oranının arttığı raporlanmıştır [109]. FSH ve LH'ın birlikte verilmesi görece olarak daha

az oosit elde edilmesine sebep olurken klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında rölatif yüksek sonuç vermektedir. Bunun sebebi FSH ve LH'ın her ikisinin de oosit kalitesini ve implantasyonu arttırması olabilir. Oosit sayısının az olmasının sebebi ise muhtemelen FSH tedavisine LH eklenmesinin daha yüksek foliküler seleksiyon yaratmasıdır [105]. Öte yandan FSH ve LH, doğal sikluslarda monofoliküler seleksiyon, büyüme ve olgunlaşma düzenini sağlamak için üretilir. Çalışmalar göstermiştir ki FSH ve hCG gibi yüksek steroidojenik gonadotropinler granuloza hücrelerinde apoptozu da uyarırlar.

r-FSH+r-LH ve r-FSH'yi karşılaştıran önceki çalışmalar hastaların demografik özellikleri, KOH protokolünde LH desteğini hangi zamanda vermeye başladıkları ve kullanılan gonadotropin tipi (r-LH, HMG, hCG) gibi farklılıklar içermektedir. Çoğu çalışma hastaları yaşlarına göre sınıflandırarak gonadotropinlere verdiği yanıtı analiz etmektedir. Bizim çalışmamızda, öncekilerden farklı olarak homojen bir grup olarak açıklanamayan infertilite olgularında erken foliküler fazda ölçülen LH değeri ile kullanılan gonadotropin preparatlarını karşılaştırarak luteinize edici hormon seviyesinin KOH'ta LH desteği üzerine etkisi olup olmadığını araştırılmıştır. Bunun yanında literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmı gebelik ve canlı doğum oranları üzerine yoğunlaşmıştır. Bizim çalışmamız yalnızca klinik gebelik ve doğum oranlarına değil, oosit kalitesi, fertilizasyon ve transfer edilen embriyo sayısı gibi ikincil sonuçlara da odaklanmıştır. Açıklanamayan infertilite tanısı alıp LH değeri 3 IU'nin altında olan ve HMG verilen grupta siklus sonuçları açısından r-FSH verilen gruba kıyasla anlamlı bir farklılık olmasa da rölatif olarak daha yüksek gebelik oranları saptanmıştır. LH değeri 3 IU'nin üstünde olan hastalarda r-FSH verilen grupta antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı HMG verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bununla birlikte LH değeri 3 IU'nin üstünde olan hastalarda HMG verilen grupta stimülasyon süresi r-FSH verilen gruba göre daha uzundur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada açıklanamayan infertilite olgularında erken foliküler fazda ölçülen LH değerinin KOH protokolündeki ilaç seçimine etkisinin sonuçlarını araştırdık. Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri retrospektif olması ve yalnızca 230 olguyu ele almasıydı. Sonuç olarak açıklanamayan infertilite olgularında gebelik ve siklus sonuçları itibariyle erken foliküler fazda ölçülen LH değerinin KOH protokolünde ilaç seçimi yaparken dikkate alınabilecek bir parametre olduğunu bulduk.

Çalışmamız sonuçları itibariyle bazal LH düzeyinin seçilecek gonadotropin preparatı, dozu ve siklus parametreleri ile ilişkisini araştıran daha geniş örneklem grubuyla planlanacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara referans olacak niteliktedir.

8. KAYNAKÇA

1. Berek JS, Novak E, editors. Berek & Novak's gynecology. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1113–1181 p. .
2. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2–10.
3. Leao RdB, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics (Sao Paulo) 2014;69:279–93.
4. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
5. Ulloa-Aguirre A, E.R., Damian-Matsumura P, Chappel SC. Immuno- logical and biological potencies of the different molecular species of gonad- otrophins. Hum Reprod 1988;3:491–501.
6. Wide L. Median charge and charge heterogeneity of human pituitary FSH, LH and TSH. II. Relationship to sex and age. Acta Endocrinol (Copenh) 1985;109:190–7.
7. Anobile CJ, Talbot JA, McCann SJ, Padmanabhan V, Robertson WR. Glyco- form composition of serum gonadotrophins through the normal menstrual cycle and in the post-menopausal state. Mol Hum Reprod 1998;4:631–9.
8. Pakarainen T, Ahtiainen P, Zhang FP, Rulli S, Poutanen M, Huhtaniemi I. Ex- tragonadal LH/hCG action—not yet time to rewrite textbooks. Mol Cell En- docrinol 2007;269:9–16.
9. Falck B. Site of production of oestrogen in rat ovary as studied in micro-trans- plants. Acta Physiol Scand Suppl 1959;47:1–101.
10. Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, Humaidan P, dal Canto M, Fadini R, et al. LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. J Clin Endocrinol Metab 2012;97: E1524–31.
11. Penzias AS. Improving results with assisted reproductive technologies: individualized patient-tailored strategies for ovulation induction. Reprod Biomed Online 2004;9:43–6.

12. Muasher SJ, Abdallah RT, Hubayter ZR. Optimal stimulation protocols for in vitro fertilization. Fertil Steril 2006;86:267–73.
13. Shrim A, Elizur SE, Seidman DS, Rabinovici J, Wiser A, Dor J. Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations pre- dicts reduced ovarian response. Reprod Biomed Online 2006;12: 418–22.
14. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. J Assist Reprod Genet 2001;18:499–505.
15. Gougeon, A., Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod, 1986. 1(2): p. 81-7.
16. Gipson, I.K., et al., The Amount of MUC5B mucin in cervical mucus peaks at midcycle. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(2): p. 594-600.
17. Forti G, Krausz C. Evaluation and Treatment of the Infertile Couple. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Dec 1;83(12):4177–88. .
18. National Summary Report [Internet]. [cited 2019 Jul 20]. Available from: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0.
19. Hull, M.G., Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. Int J Gynaecol Obstet, 1994. 47(2): p. 99-108.
20. Sauer, M.V., R.J. Paulson, and R.A. Lobo, Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. JAMA, 1992. 268(10): p. 1275-9.
21. van Rooij, I.A., et al., Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. Fertil Steril, 2003. 79(3): p. 482-8.
22. Ecochard, R., et al., Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG, 2001. 108(8): p. 822-9.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril, 2015. 103(3): p. e9-e17.
24. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril. 1991 Apr;55(4):784–91.

25. Chuang C-C, Chen C-D, Chao K-H, Chen S-U, Ho H-N, Yang Y u-Shih. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2003 Jan 1;79(1):63–8.
26. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Mol BWJ, Habbema JDF, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril. 2003 May;79(5):1091–100.
27. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 1995 Nov;64(5):991–4.
28. Dewailly, D., et al., The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update, 2014. 20(3): p. 370-85.
29. Seifer, D.B., V.L. Baker, and B. Leader, Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. Fertil Steril, 2011. 95(2): p. 747-50.
30. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;98(4):1602–11. .
31. de Vet, A., et al., Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril, 2002. 77(2): p. 357-62.
32. Arce J-C, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. Fertil Steril. 2013 May;99(6):1644–53.
33. Nelson SM, Klein BM, Arce J-C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):923-930.e1.
34. Toner, J.P. and D.B. Seifer, Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimullerian hormone. Fertil Steril, 2013. 99(7): p. 1825-30.

35. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2010 Feb;93(3):855–64.
36. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril. 1997 Jan;67(1):110–4.
37. Carrell DT, Peterson CM, editors. Reproductive endocrinology and infertility: integrating modern clinical and laboratory practice. New York: Springer; 2010. 939–961 p.
38. Luttjeboer, F., et al., Tubal flushing for subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD003718.
39. Schlegel PN. Evaluation of male infertility. Minerva Ginecol. 2009 Aug;61(4):261–83.
40. Male infertility update. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod Oxf Engl. 1998 Jul;13(7):2025–32.
41. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J Clin Res Ed. 1984 Jan 7;288(6410):7–9.
42. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2001 Aug;108(8):822–9.
43. Dhont M. WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. Int Congr Ser. 2005 Apr 1;1279:3–9. .
44. Burgués S. Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: Evidence from a multicentre study in Spain. Hum Reprod Oxf Engl. 2001 Dec 1;16:2525–32. .

45. 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 Jan;81(1):19–25.
46. Westrom L. Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. Venereol Off Publ Natl Venereol Counc Aust. 1995 Nov;8(4):219–22.
47. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic Inflammatory Disease and Fertility: A Cohort Study of 1,844 Women with Laparoscopically Verified Disease and 657 Control Women with Normal Laparoscopic Results. Sex Transm Dis. 1992 Aug;19(4):185.
48. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Fertil Steril, 2012. 97(3): p. 539-45.
49. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. Hum Reprod Oxf Engl. 2001 Nov;16(11):2403–10.
50. Bulletti C, Panzini I, Borini A, Coccia E, Setti PL, Palagiano A. Pelvic factor infertility: diagnosis and prognosis of various procedures. Ann N Y Acad Sci. 2008 Apr;1127:73–82.
51. Metwally, M., et al., Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 1: p. CD003857.
52. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril, 2015. 103(4): p. e27-32.
53. Moghissi, K.S. and E.E. Wallach, Unexplained infertility. Fertil Steril, 1983. 39(1): p. 5-21.
54. Blacker, C.M., et al., Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. Fertil Steril, 1997. 67(3): p. 437-42.
55. Guzick, D.S., et al., Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med, 1999. 340(3): p. 177-83.

56. Pandian, Z., et al., In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD003357.
57. Evers, J.L., Female subfertility. Lancet, 2002. 360(9327): p. 151-9.
58. Eijkemans, M.J., et al., High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). Hum Reprod, 2003. 18(11): p. 2357-62.
59. Paulson, R.J., et al., Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. Hum Reprod, 1997. 12(4): p. 835-9.
60. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. Fertil Steril. 2014 Aug;102(2):399–404.
61. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. Fertil Steril. 1990 May;53(5):870–4. .
62. Maheshwari, A., et al., Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev, 2011(8): p. CD006919.
63. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology - 7th Edition [Internet]. [cited 2019 Jul 23]. Available from: https://www.elsevier.com/books/yen-and-jaffes-reproductive-endocrinology/strauss/978-1-4557-2758-2.
64. Coomarasamy, A., et al., Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod, 2008. 23(2): p. 310-5.
65. Griesinger, G., et al., Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2008. 90(4): p. 1055-63.
66. Al-Inany, H.G., et al., Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 4: p. CD001750.

67. Chung, K., et al., Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of exogenous gonadotropins is not sufficient to induce multiple follicle development. Fertil Steril, 2011. 95(1): p. 317-9.
68. Hill, M.J., et al., The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2012. 97(5): p. 1108-14 e1.
69. Lunenfeld, B., Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Hum Reprod Update, 2004. 10(6): p. 453-67.
70. Diczfalusy E, Harlin J. Clinical-pharmacological studies on human menopausal gonadotrophin. Hum Reprod Oxf Engl. 1988 Jan;3(1):21–7. .
71. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. Recombinant Human FSH Product Development Group. Hum Reprod Update. 1998 Dec;4(6):862–81. .
72. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4):CD003719. .
73. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturat... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jul 24]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397861.
74. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;(10):CD008046. .
75. Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L, Blasco L, Tureck R. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. Fertil Steril. 1988 Apr;49(4):726–8. .
76. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod Oxf Engl. 2011 Jul;26(7):1768–74. .

77. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jul 25]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633370.
78. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. Fertil Steril. 1992 Sep;58(3):551–5.
79. Barlow P, Englert Y, Puissant F, Lejeune B, Delvigne A, Van Rysselberge M, et al. Fertilization failure in IVF: why and what next? Hum Reprod Oxf Engl. 1990 May;5(4):451–6.
80. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet Lond Engl. 1992 Jul 4;340(8810):17–8. .
81. Sustar K, Rozen G, Agresta F, Polyakov A. Use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in normospermic men may result in lower clinical pregnancy and live birth rates. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2019 Jun 11;.
82. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. JAMA. 2015 Jan 20;313(3):255–63. .
83. Racowsky C. High rates of embryonic loss, yet high incidence of multiple births in human ART: is this paradoxical? Theriogenology. 2002 Jan 1;57(1):87–96. .
84. Shen S, Rosen MP, Dobson AT, Fujimoto VY, McCulloch CE, Cedars MI. Day 2 transfer improves pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles with few available embryos. Fertil Steril. 2006 Jul;86(1):44–50.
85. Rabe T, Dietrich K, Strowitzki T, editors. Manual on Assisted Reproduction [Internet]. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2000 [cited 2019 Jul 25]. Available from: https://www.springer.com/gp/book/9783642635434.
86. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):882–96. .

87. Jones HW. Luteal-phase defect: the role of Georgeanna Seegar Jones. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):e5–7.
88. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. Fertil Steril. 2009 Jun;91(6):2508–13.
89. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. Fertil Steril. 2008 Apr;89(4):789–92.
90. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004830. .
91. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. Fertil Steril. 2010 Feb;93(2):428–36.
92. Hillier SG. Controlled ovarian stimulation in women. J Reprod Fertil 2000;120:201–10. .
93. European Recombinant Human LH Study Group (1998) Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human folli- cle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1507–14.
94. Konig, T.E., et al., Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. Hum Reprod, 2013. 28(10): p. 2804-12.
95. Mukherjee, T., et al., An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril, 1996. 65(3): p. 588-93.
96. Orvieto, R., et al., Does day 3 luteinizing-hormone level predict IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH analogues? Fertil Steril, 2008. 90(4): p. 1297-300.

97. Siddhartha, N., et al., Correlation of serum estradiol level on the day of ovulation trigger with the reproductive outcome of intracytoplasmic sperm injection. J Hum Reprod Sci, 2016. 9(1): p. 23-7.
98. Ho, J.Y., et al., The serum follicle-stimulating hormone-to-luteinizing hormone ratio at the start of stimulation with gonadotropins after pituitary down-regulation is inversely correlated with a mature oocyte yield and can predict "low responders". Fertil Steril, 2005. 83(4): p. 883-8.
99. Benmachiche, A., et al., Low LH Level on the Day of GnRH Agonist Trigger Is Associated With Reduced Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates and Increased Early Miscarriage Rates Following IVF/ICSI Treatment and Fresh Embryo Transfer. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. 10: p. 639.
100. Prasad, S., T. Gupta, and A. Divya, Correlation of the Day 3 FSH/LH Ratio and LH Concentration in Predicting IVF Outcome. J Reprod Infertil, 2013. 14(1): p. 23-8.
101. Kofinas, J.D. and R.T. Elias, Follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio as an independent predictor of response to controlled ovarian stimulation. Womens Health (Lond), 2014. 10(5): p. 505-9.
102. Yamashita, T., et al., Influence of serum follicle stimulating hormone to luteinizing hormone ratio during buserelin acetate-induced pituitary desensitization on ovarian response to exogenous gonadotrophins in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. Hum Reprod, 1996. 11(8): p. 1615-9.
103. Seckin, B., F. Turkcapar, and G. Ozaksit, Elevated day 3 FSH/LH ratio: a marker to predict IVF outcome in young and older women. J Assist Reprod Genet, 2012. 29(3): p. 231-6.
104. Shrim, A., et al., Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations predicts reduced ovarian response. Reprod Biomed Online, 2006. 12(4): p. 418-22.
105. Santi, D., et al., Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the

"Personalized" Medicine Era: A Meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne), 2017. 8: p. 114.

106. Vuong, T.N., H.T. Phung, and M.T. Ho, Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged >/=35 years: a randomized controlled trial. Hum Reprod, 2015. 30(5): p. 1188-95.
107. Fabregues, F., et al., Effects of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. Fertil Steril, 2006. 85(4): p. 925-31.
108. Kolibianakis, E.M., et al., Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2007. 13(5): p. 445-52.
109. Lehert, P., et al., Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol, 2014. 12: p. 17.

9. ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Burak HAZİNE

Doğum yeri ve tarihi : Üsküdar, 20/03/1991

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu : Bekar

Görev yeri : Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Yabancı dili : İngilizce

E-posta adresi : burakhazine@gmail.com

İletişim adresi: Murat Reis Mahallesi Bağlarbaşı Soyak Evleri B3 Blok Daire: 8 Üsküdar/İSTANBUL

Telefon : 05386597067

II. EĞİTİM BİLGİLERİ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

Ümraniye Anadolu Lisesi 2005-2009

Şehit Öğretmen Nurgüle Kale İlköğretim Okulu 1997-2005

III. MESLEKİ DENEYİM

112 Acil Servis Hizmetleri İstanbul Şile 1 No'lu Acil Sağlık Merkezi

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

IV. KATILDIĞI KONGRE VE KURSLAR

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Neonatal Resüsitasyon Kurus, İstanbul, Ağustos 2018
36. Zeynep Kamil Jineko-Patoloji Kongresi, İstanbul, Eylül 2018
7. Acıbadem Kadın Doğum Günleri, İstanbul, Mart 2019
2nd Middle East Iron Academy, İstanbul, Nisan 2019
17. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya, Nisan 2019
37. Zeynep Kamil Jineko-Patoloji Kongresi, İstanbul, Haziran 2019
Using Hyaluronic Acid in Functional Aestetic Gynecology, İstanbul, Şubat 2020
38. Zeynep Kamil Jineko-Patoloji Online Kongresi, İstanbul, Eylül 2020
11. Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Online Kongresi, İstanbul, Eylül 2020