T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İN VİTRO FERTİLİZASYON SİKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ AMACIYLA MİKRONİZE VAJİNAL PROGESTERON, İNTRAMUSKULER PROGESTERON, SUBKUTAN PROGESTERON VE ORAL DİDROGESTERON KULLANIMININ GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Senanur OYUNCAKÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İN VİTRO FERTİLİZASYON SİKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ AMACIYLA MİKRONİZE VAJİNAL PROGESTERON, İNTRAMUSKULER PROGESTERON, SUBKUTAN PROGESTERON VE ORAL DİDROGESTERON KULLANIMININ GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Senanur OYUNCAKÇI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülşah İLHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim Sorumlusu bana laparoskopik cerrahiyi öğreten hocam Doç. Dr. Işık KABAN' a

Eğitimim boyunca bana yol gösteren idari şefimiz Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR'e

Her soruna akılcı yaklaşan, bilimsel anlamda feyz aldığım, kliniğimizin IVF sorumlusu, tez danışmanım Doç. Dr. Gülşah İLHAN' a yardımları, hoşgörüsü ve emeği için teşekkür ederim.

Asistanlık süresince cerrahi anlamda beni eğiten başta Op. Dr. Mehmet Murat Çakır olmak üzere değerli uzmanlarıma ,

Çömezlik yıllarımda hastanede yaşadığımız dönemi birlikte atlattığımız eşkıdemlerim Elif Karalar BARUTÇU, Bilge Doğan TOPRAK, Simge MAVİ, Esra yaşar KAHRAMAN, Çağrı Kutlugün EMRAL, Zeynep Yavaş YÜCEL, Pelin Gülçin ABİZ ve Zeynep DEDELİ' ye

Ev arkadaşım , güzel kardeşim Ayşenur OYUNCAKÇI' ya,

Dostluğumuzun bir ömür sürmesini dilediğim Elif Nur SEZGİN ve İlay ATALAY'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Senanur OYUNCAKÇI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİL LİSTESİ iv
TABLO LİSTESİ v
KISALTMALAR vi
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İNFERTİLİTE 3
2.1.1. KADIN İNFERTİLİTESİ 4
2.1.1.1. OVULASYON PROBLEMLERİ 4
2.1.1.2. FALLOP TÜPÜ ANOMALİLERİ 5
2.1.1.3. UTERİN VE SERVİKAL ANOMALİLER 5
2.1.1.4.ENDOMETRİOZİS 6
2.1.1.5. İLERİ YAŞ 7
2.1.1.6. HORMONAL DENGESİZLİK 7
2.1.1.7. OTOİMMUN HASTALIKLAR 7
2.1.1.8. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE 8
2.1.2. ERKEK İNFERTİLİTESİ 8
2.2. İNFERTİL HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 11
2.3.1. AMH 12
2.3.2. Antral Folikül Sayısı 13
2.3.3. Ovaryen Volüm 13
2.3.3.4. Serum FSH ve Östradiol Ölçümü 14
2.3.3.6. Klomifen Sitrat Challenge Test 15
2.4. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 15

2.5.1. Ovulasyon İndüksiyonu 16
2.5.2.İntrauterin İnseminasyon (IUI) 18
2.5.3. Klasik (Konvansiyonel) IVF- Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon (IVF-KOH) 18
2.5.4. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) 19
2.5.5.Preimplantation Genetic Testing (PGT) 20
2.5.5.1.Anöploidi için Preimplantasyon Genetik Tanı 20
2.5.5.2. Tek Gen Mutasyonları İçin Preimplantasyon Genetik Tanı 20
2.5.5.3. Yapısal Yeniden Düzenlemeler İçin Preimplantasyon Genetik Tanı 21
2.6.1. GnRH Agonist Protokol (Uzun Protokol) 21
2.6.2. GnRH Antagonist Protokol (Kısa Protokol) 22
2.7.1. Progesteron 23
2.7.2. Östrojen 24
2.7.3. HCG 25
2.7.4. GNRH Analogları 25
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 27
4.BULGULAR 31
5.TARTIŞMA 35
6.SONUÇLAR 41
7.KAYNAKLAR 42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Uzun, kısa ve Ultrakısa Agonist Protokolleri

Şekil 2. 12.Gün Progesteron değişkenine ait ROC eğrisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2021 WHO kriterlerine göre normal semen parametreleri.

Tablo 2. Semen Analizi Patolojik İsimlendirme

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) anovulasyon sınıflandırması

Tablo 4. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5. Gruplara Göre Bireylerin Yaş, BMI Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 6. Gruplara Göre Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Gruplara Göre Bireylerin Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması

Tablo 8. 12.Gün Progesteron Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

Tablo 9. Gebelik Durumuna Göre 12.Gün Progesteron Değerinin Karşılaştırılması

KISALTMALAR

AFC : Antral Folikül Sayısı

AMH : Anti Müllerian Hormon

CFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regulator

CM: Santimetre

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

E2 : Östradiol

ET : Embriyo Transferi

FET : Donmuş Embriyo Transferi

FSH : Folikül Stimülan Hormon

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormon

GV : Germinal Vezikül

hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin

HSG : Histerosalpingografi

ICSI : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

LH : Luteinizan Hormon

LFD : Luteal Faz Desteği

M1 : Metafaz-1

M2 : Metafaz-2

MESA: Mikrocerrahi Epididimal Sperm Aspirasyonu

MG : Miligram

MM: Milimetre

ML : Mililitre

NG : Nanogram

OHSS : Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

OPU : Oosit Pick-Up (Oosit Toplanması)

PESA: Perkutanöz Epididimal Sperm Aspirasyonu

PTSA: Perkutanöz Testiküler Sperm Aspitasyonu

PID : Pelvik İnflamatuvar Hastalık

P4 : Progesteron

PCOS : Polikistik Over Sendromu

TESE : Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

USG : Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle Endeksi

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikler

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sikluslarında oral didrogesteron, vajinal progesteron, intramusküler progesteron, subkutan progesteron kullanımının gebelik sonuçlarına etkisini ortaya koymayı, gebelik sonuçlarına etkisinin prospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız Nisan 2023, Kasım 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp bebek Polikliniği' ne infertilite nedeniyle başvuran İn Vitro Fertilizasyon- İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (IVF- ICSI) uygulamasını takiben taze embriyo transferi yapılan 120 hastayı kapsamaktadır. Çalışmamız prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen olgularda, 1. grup intramusküler progesteron, ikinci grup vajinal progesteron, 3.grup oral didrogesteron, 4. grup subkutan progesteron olarak belirlenmiştir. Katılımcılar Kadın Doğum asistan hekimi tarafından kura yöntemi ile tabakalandırılmıştır. Luteal faz desteği için; 1. gruba intramusküler progesteron (50 mg Progestan 1x1 pozoloji), intravajinal progesteron (200mg Progestan 3x1 pozoloji), oral didrogesteron (10 mg Duphaston 3x1 pozoloji), subkutan progesteron (25 mg Progestan Dex 1x1 pozoloji) uygulandı. Tüm sikluslarda taze embriyo transferi uygulandı.Transfer sonrası 12. günde β-human chorionic gonadotropin (β-hCG) 20 mİU/ml ve üstü değerler pozitif olarak değerlendirildi. Transfer sonrası 12. günde bakılan serum progesteron düzeyleri ve gebelik pozitif/ negatiflik durumu değerlendirildi. Gruplar gebelik sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında biyokimyasal gebelik durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Gebelik negatif-Gebelik pozitif sınıflaması referans alınarak yapılan 12.Gün Progesteron değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 30, 405 olarak tespit edilmiştir. 12.Gün Progesteron değeri için duyarlılık %69.60, seçicilik %92.80 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Intamusküler progesteron, intravajinal progesteron, oral didrogesteron, subkutan progesteron ile yapılan luteal faz desteği ile benzer gebelik oranları elde

edilmiştir. Hastalara kullanım yolları anlatılarak, maliyet ve yan etki profile göz önünde bulundurularak kişiye özel luteal faz desteği seçilebilir.

Anahtar Kelimler: İn Vitro Fertilizasyon, Luteal Faz Desteği, Progesteron

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to reveal the effect of oral dydrogesterone, vaginal progesterone, intramuscular progesterone and subcutaneous progesterone use in In Vitro Fertilization (IVF) cycles on pregnancy outcomes and to prospectively compare the effects on pregnancy outcomes.

Methods: Our study covers 120 patients who applied to the Istanbul Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic In Vitro Fertilization Polyclinic due to infertility between April and November 2023, and underwent fresh embryo transfer following In Vitro Fertilization- Intracytoplasmic Sperm Injection (IVF- ICSI) application. Our study was conducted prospectively. One patient was included in the study only once. In the cases included in the study, the 1st group was determined as intramuscular progesterone, the second group as vaginal progesterone, the 3rd group as oral dydrogesterone, and the 4th group as subcutaneous progesterone. Participants were stratified by the Obstetrics and Gynecology Resident using the lottery method. Starting from the day of oocyte retrieval, patients administered intramuscular progesterone (50 mg Progestan 1x1 posology), intravaginal progesterone (200 mg Progestan 3x1 posology), oral dydrogesterone (10 mg Duphaston 3x1 posology), subcutaneous progesterone (25 mg Progestan Dex 1x1 posology). Fresh embryo transfer was applied in all cycles. β-hCG levels of 20 mIU/ml and above on the 12th day after transfer were considered positive. Serum progesterone levels and pregnancy positive/negative status were evaluated on the 12th day after the transfer. The groups were compared in terms of pregnancy outcomes.

Results: No statistically significant difference was detected between the groups in terms of biochemical pregnancy status. The cut-off point of the Day 12 Progesterone variable, which was made with reference to the pregnancy negative-pregnancy positive classification, was determined as 30,405. Sensitivity for Day 12 Progesterone value was calculated as 69.60 % and specificity was calculated as 92.80 %.

Outcome: Similar pregnancy rates were obtained with luteal phase support with intramuscular progesterone, intravaginal progesterone, oral dydrogesterone, and subcutaneous progesterone. By explaining the way of use, and side effects to the patients,

personalized luteal phase support can be selected by taking into account the cost and side effect profile.

Key Words: In Vitro Fertilization, Luteal Phase Support, Progesterone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite çiftlerin bir yıl boyunca düzenli ve korunma yöntemi kullanmadan ilişkiye girmesine rağmen çocuk sahibi olamamasıdır [1]. İnfertilite primer veya sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer infertilitede hasta hiç gebelik tanısı almamıştır. Sekonder infertilitede hasta 1 kez klinik olarak gebelik tanısı almıştır fakat düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen tekrar gebe kalamamıştır.

Son otuz yıldır, infertilitenin yaygınlaştığı öngörülmekle birlikte, infertilite tedavileri de gelişmeye devam etmiş, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle hastaların çocuk sahibi olma oranları artmıştır.

İnfertilite nedenleri araştırıldığında, tubal ve pelvik faktörler, ileri yaş, endometriozis, ovulatuar disfonksiyon, sayılabilir. Yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaz ise nedeni açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır.

İnfertilitenin altta yatan nedenini ortaya koyduktan sonra hastaların over rezervi, yaşı, infertilite süresi, spermiyogram sonucu göz önünde bulundurularak tedavi şekline karar verilir.

Tedavi modalitelerimiz bir kısmını doğal sikluslarda ovulasyon indüksiyonu (OI) klomifen sitrat (KS), letrozol gibi ajanlarla sağlanarak takiben planlı koitus, veya spermin ekstrakte edilmesi sonrası hekim tarafından uterin kaviteye yerleştirildiği İntrauterin İnseminasyon (İUİ) oluşturur. Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) basamaklarını ise kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) protokolleri, sperm ve oositin laboratuar ortamında inkübe edilmesi IVF, spermin direk oosit içerisine verildiği intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) oluşturur.

Her menstruel siklusun sekretuar fazı ve proliferatif fazı mevcuttur. Proliferatif fazda endometrium korpus luteumun (KL) progesteron sentezlemesiyle oluşabilecek embriyonun implantasyonuna hazırlar. Başarılı bir implantasyon için endometriyumun progesterona maruz kalmış olması gerekir. Fertilizasyon olmadığında korpus luteum degenere olarak progesteron düzeyleri azalır.

Fertilizasyon olduğunda ise oluşan embriyonun endometriyuma implantasyonu sonrası, sinsityotrophoblastlardan human koryonik gonadotropin (hCG) salgılanmaya

başlar, hCG KL' yi uyararak, dejenere olmasını engeller, progesteron sentezini devam ettirir.

IVF sikluslarında KOH protokollerinde yüksek doz Gonadotropin uygulanarak yüksek sayıda kaliteli oosit elde edilmesi amaçlanır. Uygulanan yüksek doz Gonadotropinler, Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) agonistleri, hipotalamo-hipofizer aksı baskılar. IVF sikluslarında yeterli Luteinizan Hormon (LH) salgılanamaması sonucunda korpus luteum fonksiyon gösterememektedir. Luteal faz desteği hCG, intramusküler, subkutan,oral, vajinal progesteron, GnRH agonisti, östrojen şeklinde verilebilir.

IVF sikluslarında birçok çalışmada luteal faz desteği (LFD) verilen olgular ile verilmeyen olgular karşılaştırılmıştır. Daya ve Gunby' nin 2008' de yaptığı metaanalizde progesteron alan grubun gebelik oranları , almayan kontrol grubuna oranla daha yüksek izlenmiştir [2].

Çalışmamızın amacı; IVF tedavisi almakta olan hastalara luteal faz desteği olarak vajinal progesteron, subkutan progesteron, intramusküler progesteron, oral didrogesteron gibi çeşitli luteal faz destek yollarının kullanımının gebelik sonuçlarına etkisini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ’ ne göre infertilite çiftlerin bir yıl boyunca düzenli ve korunma yöntemi kullanmadan ilişkiye girmesine rağmen çocuk sahibi olamamasıdır. Toplanan verilere göre 6 kişide 1 kişi hayatı boyunca infertilite problemi yaşamaktadır [1].

35 yaş üzeri kadınlarda altı ay boyunca düzenli ve koruma yöntemi kullanmadan ilişkiye girilmesi sonrasında gebelik elde edilememesi ile yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) başvurulabilir [3].

Fekundabilite; korunmasız cinsel ilişki sonrası bir menstruel siklus sonunda gebelik oluşma ihtimalidir. Bu oran 35 yaş altı kadınlarda %25 civarındadır.Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığıdır.Kadınlarda fertilite yaş arttıkça, özellikle 30 yaşından sonra azalmaktadır. İnfertilite insidansı 20-24 yaş arasında %6 iken, 35 yaşın üzerinde %30’ lara çıkmaktadır [3-4]. İnfertilite insidansı yaşla birlikte artmakta olup, modern Dünya’ da çocuk planlamasının geç yaşlara ertelenmesi ile daha fazla karşımıza çıkmakta olup, hastaların fiziksel ve psikolojik iyilik halini etkilemektedir. Yardımcı üreme tekniği ihtiyacı artmakta, yardımcı üreme teknolojilerindeki gelişmeler de bu ihtiyaca giderek daha fazla cevap oluşturmaktadır.

İnfertilite primer veya sekonder olarak iki gruba ayrılır. Primer infertilitede hasta hiç gebelik tanısı almamıştır. Sekonder infertilitede hasta 1 kez klinik olarak gebelik tanısı almıştır fakat düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen tekrar gebe kalamamıştır [5].

İlk ivf bebek 1978’te dünyaya geldi, Son kırk yıldır, infertilitenin yaygınlaştığı öngörülmekle birlikte, infertilite tedavileri de gelişmeye devam etmiş, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle hastaların çocuk sahibi olma oranları artmıştır.1978’den bu yana; 5 milyondan fazla bebeğin yardımcı üreme tekniği ile Dünya’ya geldiği düşünülmektedir [3].

Çiftlerin %85’ i bir yıl içinde gebe kalır.İnfertilitede %20-30 erkek, %20-35 kadın, %25-40 civarında hem erkek,hem kadın faktörü yer alır [2].

2.1.1. KADIN İNFERTİLİTESİ

2.1.1.1. OVULASYON PROBLEMLERİ

İrregüler ovulasyon veya ovulasyonun yokluğu, kadının fertilizasyon için sağlıklı bir yumurta sağlayamamasına neden olur. Fertilizasyon için düzenli ovulasyon şarttır. Düzenli ovulasyonun en iyi göstergesi düzenli menstuasyondur. Anovulasyon; düzensiz menstuasyon ve oligomenore ile presente olabilir. Polikistik over sendromu ve Primer ovaryen yetmezlik, prolaktinoma, hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında bozulmuş ovulasyon veya düzensiz ovulasyon görülebilir. Anovulasyonun nedenini ortaya koymak, uygun yardımcı üreme tekniğini seçmek ve tedaviyi planlamak için gereklidir. WHO anovulasyonu 3 gruba ayırmıştır.

Grup 1 Anovulasyon: HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM

GnRH veya gonadotropin yetmezliği durumu olup kongenital veya akkiz olarak görülebilir.

Kallmann Sendromu, CHARGE sendromu kongenital olup altta yatan genetik mutasyonlara bağlıdır. Akkiz olarak ise kafa travması, kafa tümörü, pitüiter apopleksi, opioidler, uzun süreli steroid kullanımı, radyasyon maruziyeti, ağır egzersiz, anoreksiya nevroza gibi etiyolojik nedenler arasında görülebilir [6]. Hastalar daha çok amenore şikayeti ile başvurur, oligomenore de görülebilir.

Grup 2 Anovulasyon: NORMOGONADOTROPİK NORMOÖSTROJENİZM

Bu grubun hasta populasyonunu polikistik over sendromu oluşturur.Bu hastalar normal miktarda gonadotropin ve östrojen üretmelerine rağmen, hiperandrojenizm , oligomenore şikayetlerine sahiptir. Tanı Rotterdam kriterlerine göre konur. Hastalarda anovulasyon olabilir veya ara sıra ovulasyon gerçekleşir. Bu durum spontan gebelik olasılığını azaltır. Polikistik over sendromunda infertilite sık olarak karşımıza çıkar [7].

Grup 3 Anovulasyon: Hipergonadotropik Hipogonadizm

Primer ovaryen yetmezlik, düşük endojen östrojen aktivitesi ve yüksek serum gonatropinleriyle seyreder, 40 yaşından önce hastanın menapoza girmesi olarak tanımlanır.

Nedeni bilinmeyen ani folikül yıkımı mevcuttur.Bu hastalarda ovulasyon indüksiyonun sıklıkla başarıya ulaşmamakta, IVF tercih edilmektedir. Kardiyovasküler hastalık ve osteoporozdan korunmak için eksojen östrojen tedavisi önerilmektedir [8].

2.1.1.2. FALLOP TÜPÜ ANOMALİLERİ

Kapalı veya hasarlı tüpler spermin yumurtaya ulaşmasını veya fertilize yumurtanın uterusa ulaşmasını engelleyebilir. Kadın infertilitesinin %25-30 ‘ unu tubal faktör oluşturmaktadır. Etiyolojide daha önce geçirilmiş pelvik enfeksiyon, endometriozis, geçirilmiş tubal cerrahi, ektopik gebelik öyküsü bulunur [9]. Tubaları değerlendirmek için histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopi kullanılabilir. HSG tubaları değerlendirmek için ilk başvurulan testtir.Bilateral tubal oklüzyon, unilateral oklüzyon, hidrosalpenks tanısı HSG ile konulabilir. HSG’ nin mekanik lavaj etkisi ile tubalar işlem sonrası açılabilir. Özellikle yağ bazlı kontrast madde kullanımı ile HSG sonrası canlı gebelik oranları, su bazlı kontrast kullanılan HSG ile karşılaştırıldığında daha yüksektir [10]. Tanı ve tedavi amacıyla diagnostik laparoskopi de kullanılabilir. Laparoskopi esnasında serviksten metilen mavisi verilerek tubal açıklık değerlendirilir. Hidrotuba durumunda gebelik oranı ve implantasyon oranı yüzde 50 oranında daha düşüktür [11]. Bunun nedeni tuba içindeki sıvının direkt mekanik etkisi, azalmış endometrial reseptivite veya direk embriyotoksik efekt nedeniyle olabilir [12]. Aynı seansta hidrosalpenks saptanan hastalara proximal tubal oklüzyon işlemi veya salpenjektomi uygulanabilir. Tubal oklüzyonu olan hastalara IVF öncesi salpenjektomi veya proksimal oklüzyon uygulandığında gebelik oranının arttığı bilinmektedir [13].

2.1.1.3. UTERİN VE SERVİKAL ANOMALİLER

Uterin anomaliler myom, polip, kongenital yapısal anomaliler ve Ashermann sendromu şeklinde sıralanabilir. Konjenital yapısal anomaliler infertil hastaların %2-3’ ünde görülmektedir. Bu grupta görülen en sık patoloji uterin septumdur. Uterin septuma sahip hastalarda rekürren düşük ve preterm doğum sık görülmektedir. Uterin septuma sahip normal üreme fonksiyonlara sahip hastalar mevcuttur. Bu nedenle septumun kesin olarak infetiliteye neden olduğu söylenememektedir. Septum HSG ile görüntülenebilir. İnfertil veya tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalarda septumun histeroskopik rezeksiyonu düşünülmelidir [14]. Servikal myom ve ya polipler spermin uterusa geçişini engelleyebilir. Uterin polip ve myomlar ise implantasyonu engeller. Histeroskopi ile intrakaviter polip ve myomlar rezeke edilebilir.

İntramural myomlar için laparatomi veya laparoskopi tercih edilir. Ashermann Sendromu, diğer adıyla intrauterin adezyonlar; bumm küretaj, terapötik küretaj, histeroskopi, uterin arter embolizasyonu, tüberkülozun uterusu tutmasına bağlı olarak olarak ortaya çıkar, infertiliteye neden olur. Tanıda ultrasonografi, HSG veya histeroskopi kullanılır. Histeroskopi ile tanı konup aynı seansta rezeksiyon yapılabilir [15]. Postop östrojen tedavisi veya intrauterin balon uygulaması ile oluşabilecek yeni adezyonlar engellenebilir [16].

2.1.1.4.ENDOMETRİOZİS

Endometriozis endometrium dokusunun rahim duvarı dışındaki yerlerde olmasını tanımlayan, östrojen bağımlı kronik enflamatuar bir hastalıktır [17]. İnfertilite, dismenore, kronik pelvik ağrı, dizüri,dizkezi, hematüri, batın içi yapışıklıklarla; organ tutulumuna bağlı olarak değişen klinik semptomlarla kendini gösterebilir [18]. İnfertil kadınlarda endometriozis prevelansı fertil kadınlara göre 6-8 kat daha fazladır. Ultrason ile rahatlıkla tanı konur. Bazı olgularda tanı için MR gerekebilir.Endometriozis tubal tıkanıklığa neden olabilir, implantasyonu bozabilir, ovaryen dokuya zarar verebilir. İnfertil popülasyonda %25-50 gibi yüksek bir oranda görülebilir [19]. Endometriozisin tam olarak nasıl infertiliteye neden olduğu bilinmese de bazı mekanizmalar suçlu bulunmuştur. Endometriozise bağlı olarak gelişen batın içi adezyonlar oositin overden atılmasını, fimbrial uçtan yakalanmasını etkileyerek oositin transportunu engeller. Endometriumda natural killer, plasma hücreleri ve interleukinlerin artmasına bağlı olarak endometrial reseptibilite azalır ve bunun sonucunda implantasyon mekanizmaları bozulur. Periton sıvısında artan Ovum capture inhibitörden bahsedilmiş, yine bu maddenin de fimbrial uçtan oositin yakalanmasını engellediği düşünülmektedir [20].
Endometriozis hastaları için IVF sık kullanılan bir tedavi seçeneği olup, çalışmalar açıklanamayan infertilite veya tubal faktöre sahip infertil hastalardan fekundite oranlarının daha düşük olduğunu göstermektedir.Evre 3-4 endometrioziste cerrahi sonrası gebe kalma oranının %30- 50’ e çıktığı görülmüştür [21]. Cerrahi tedavinin dezavantajı ise, cerrahi komplikasyonlar ve endometrioma cerrahisi sonrası over rezervinde azalmadır. Öncelikli olarak cerrahi mi IVF mi uygulanacağı hastanın yaşına, endometriomanın lokalizasyonuna, endometriozisi evresine, hastanın yumurtalık rezervine bakılarak hasta bazlı bireysel olarak seçilir.

2.1.1.5. İLERİ YAŞ

Kadınlar yaşlandıkça üreme fonksiyonları azalır, yumurtaların sayı ve kalitesi azalır, yaş ile birlikte infertilite ve gebelik komplikasyonları artar. 20- 25 yaş arası dönem kadınlarda fertilite oranının en yüksek olduğu dönemdir. 30 yaşından sonra fertilite oranı düşerken infertilite oranı artar [22]. Dişi fetus intrauterin dönemde mitoz bölünme kısmını tamamlar ve belli sayıda primer oositle dünyaya gelmiş olur. Erkeklerde ise spermatogenezin başlangıç aşamasındaki mitoz bölünme her gün devam etmekte olup, üreme fonksiyonları kadınlardaki kadar belirgin olarak azalmamaktadır, yaşla birlikte aneploidi olasılığının kadınlarda arttığı bilinmektedir. Erkeklerde arttığı öngörülse de yapılan araştırmalarda erkek yaşının artmasıyla aneuploidi arasında net bir ilişki kurulamamıştır [23].

2.1.1.6. HORMONAL DENGESİZLİK

Hormonlar fertilite fonksiyonları için esansiyel olup, kadın üreme fonksiyonları hipotalamus-hipofiz- gonad aksında düzenlenir.Bu süreçte antral folüküller arasından biri dominant foliküle dönüşümü, ovulasyon, endometriumun implantasyona hazılanması ve gebeliğin devamı; sürdürülmesi hormonların kontrolündedir. Örneğin; tiroid hastalıkları, hem hipotiroidi hem hipertiroidi üreme fonksiyonlarını bozar. Hiperprolaktinemide artmış prolaktin miktarı dopamin salınımını arttırarak GnRH hormonunun pulsatil salınımını bozarak menstruel döngünün bozulmasına neden olur [24]. Luteal faz defektinde ise korpus luteum yeterli miktarda progesteron üretememesiyle implantasyon defektlerine ve gebeliklerin düşükle sonuçlanmasına neden olur.

2.1.1.7. OTOİMMUN HASTALIKLAR

Otoimmun hastalıklar kronik inflammasyon süreçlerine sebebiyet verir. Bu durum gebelik için kötü bir ortam oluşturur ve infertiliteye sebebiyet verir. Örneğin sistemik lupus eritematosusta hormonal dengesizlikler ve kronik inflamasyon zemini infertiliteyle sonuçlanabilir.Lupusta da antifosfolipid antikor sendromundaki gibi antifosfolipid antikorları oluşabilir.Bu antikorlar pıhtılaşma ortamı yaratarak infertiliteye ve gebelik kayıplarına neden olabilir [25].

2.1.1.8. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilte, infertiliteye dair yapılan tetkikler sonucunda tetkiklerin normal olarak sonuçlanması, herhangi bir patolojiye rastlanmadığı durumdur. İnfertil populasyonun %30'unda görülür. Erken evre endometriosis, tubal transport bozukluğu, implantasyon anomalileri altta yatan neden olabilir. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda altta yatan neden ortaya konulamadığından yaklaşımımız; yardımcı üreme teknikleri aşama aşama uygulanarak gebelik elde etmektir. Öncelikli olarak klomifen sitrat tedavisi ve IUI kombinasyonu, daha sonra KOH ve IUI kombinasyonu ile gebelik elde etmektir. Bu yöntemlerle gebelik elde edemediğimiz hastalara bir üst basamak olarak IVF önerilir [26]. KS +IUI VE KOH+ IUI tedavisinde çoğul gebelik oranının daha yüksek olması bir dezavantajdır. IVF' te embriyo sayısı kontrol edilebilir. Ancak IVF maliyeti yüksek olması da IVF' e ait bir dezavantajdır [27].

2.1.2. ERKEK İNFERTİLİTESİ

İnfertilitenin %30- 50 sinin altta yatan nedeni erkek faktörüdür.İngiltere' de hastaların %20' sinin az sperm sayısı ve kalitesi olduğu rapor edilmiştir. Semen analizi ile birlikte kapsamlı medikal anamnez, fizik muayene, endokrin testler ve genetik inceleme hasta değerlendirmesinde rol almalıdır [28]. Sistemik hastalıklar; böbrek yetmezliği, siroz, kanser, amiloidoz, vaskülit, kistik fibrozis gibi hastalıklar infertiliteye neden olabilir. Kullanılan ilaçları sorgulamak önemlidir. Antidepresanlar, antihipertansifler, alkol, kokain ve opioidler erektil disfonksiyona sebep olarak infertiliteye neden olabilir [29-30]. Sigaranın semen kalitesini ve genel sağlığı kötü yönde etkilediği bilinmektedir ve bırakılması önerilmelidir [29]. Varikosel infertilitenin en sık düzeltilebilir nedeni olarak görülmektedir. Ancak bazı erkekler müdahaleye gerek duymaksızın çocuk sahibi olabilir. Varikosel düşük sperm üretimine, sperm kalitesinde azalmaya neden olur. Varikosel fizik muayenede palpabl, erkek hasta anormal semen analizine sahip (azospermi dışında), hastanın çocuk istemi mevcut ise cerrahi müdahele düşünülmelidir [31].

Mikroskopik subinguinal varikoselektominin gebelik oranlarını arttırdığı ve varikoselin tekrarlama olasılığının bu teknikle daha düşük olduğu görülmüştür [30-31].

Subklinik varikosel veya normal semen kalitesine sahip hastalara ameliyat önerilmemektedir.

Semen analizi infertil hastayı değerlendirirken temel laboratuar testidir. Semen analizi 2-7 gün arası cinsel perhiz sonrası alınmalı, mümkünse mastürbasyon yolu ile hastanede, değilse evde masturbasyon yolu ile alınmalı ve 1 saat ierisinde laboratuara teslim edilmelidir. Normal semen analizinin referansları **Tablo 1** ve anormal semen analizi terminolojisi **Tablo 2**' de gösterilmiştir.

PARAMETRE	**WHO 2021**
Semen Hacmi	1,4 mL
Toplam Sperm Sayısı	39 milyon
Hareketli Sperm Sayısı	%42
İleri Hareketli Sperm	%30
İleri Hareketli Olmayan Sperm	%1
Hareketsiz Sperm	%20
Vitalite (Canlı Sperm)	%54
Sperm Morfolojisi	%4
pH	>%7,2

Tablo 1: 2021 WHO kriterlerine göre normal semen parametreleri [32]

Normospermi	*Referans değerlerle tanımlanan normal ejakulat*
Oligospermi	*Referans değerlerden düşük sperm konsantrasyonu*
Astenospermi	*Hareketlilik için normal değerlerden düşük değer*
Teratospermi	*Morfoloji için referans değerden daha düşük değer*
Oligoastenoteratospermi	*Her üç değişkenin de bozuk olduğu durum*
Azospermi	*Ejakulatta hiç sperm bulunmaması*
Aspermi	*Hiç ejakulat elde edilememesi*

Tablo 2: Semen Analizi Patolojik İsimlendirme [33]

Semen analizinin anormal olması durumunda bir veya 2 örnek daha alınır. Normal semen analizine sahip infertil hastaların partnerleri araştırılır, kadın infertilitesine yönelik reversible nedenler varsa ortaya konur; sigara içimi, yüksek vücut kitle endeksi (VKİ) gibi. Geri döndürelemeyen sebepler yaş, endometriozis, düşük over rezervi gibi durumlarda ise çift IVF açısından değerlendirilir.

Anormal Semen analizi olan hastaları 3 grupta inceleyebiliriz.

a) Normal Sperm Konsantrasyonu/ Anormal Morfoloji/ Anormal Motilite

Normal Sperm konsantrasyonu ve anormal morfolojiye veya anormal motiliteye sahip spermlere sahip hastalar yardımcı üreme teknikleri hakkında uzman doktora başvurmalı, bu hastalarda IVF veya ICSI ön planda düşünebilir.

b) Düşük Sperm Konsantrasyonu

Düşük sperm konsantrasyonuna sahip hastalarda Klinefelter Sendromu akla gelmeli bu hastalardan sabah 8-10 arasında testesteron, FSH ve LH alınmalıdır.

c) Oligozoospermi ya da Azoospermi

Endokrin testler ve genetik testler yapılmalı, endokrin testlerin yanında bu hastalarda karyotip analizi de yapılmalıdır. Vazal agenezi ve idiyopatik obstrüktif azoospermi durumunda Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (CFTR) gen analizi hastalara önerilmelidir [34].

Endokrin testleri normal, testiküler volümü normal, palpabl vaz deferensi olan hastalara obstrüktif epididimal patolojileri dışlamak adına transrektal ve skrotal usg yapılmalıdır.

Azospermi durumunda hastalara minimal invaziv ve ya invaziv yöntemler; perkutanöz epididimal sperm aspirasyonu (PESA), perkutan testiküler sperm aspirasyonu (PTSA), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), mikroTESE yöntemleri ile sperm ekstrakte edilebilmektedir [35].

2.2. İNFERTİL HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tarafımıza başvuran hastaların öncelikli olarak anamnezi alınmalıdır. Kaç yıldır çocuk isteminde bulunduğu, düzenli ilişkinin olup olmadığı, kadın hastanın yaşı, menstruel döngünün düzenli olup olmadığı, sigara içimi,kronik hastalıklar, hastanın jinekolojik anamnezi, geçirilmiş ameliyatları, sürekli kullanılan ilaçlar, yaşam tarzı sorgulanır.Hastanın tansiyonu ölçülüp not edilir, kilo ve boy ölçümünü takiben beden kitle indeksi hesaplanır [36]. Hemogram, kan grubu, hepatit B yüzey antijeni (HbsAg), hepatit C antikoru (anti-HCV), HIV antikoru (anti- HIV), Rubella immunglobulin G (Rubella IgG), Rubella immunglobulin M (Rubella IgM), tiroid stimulan hormone (TSH), adetin 3. günü LH, Folikül stimulan Hormon (FSH), östradiol (E2) , prolaktin (PRL), P4 düzeyleri, açlık kan glukoz değeri istenir, değerlendirilir. Ultrasonografi (USG) ile hastanın uterus, serviks, fallop tüpleri ve overleri değerlendirililir. Antral Folikül sayımı (AFS) yapılır not edilir. Anti-müllerian Hormon (AMH) düzeyi istenir, folikül sayısı ve AMH değeri ile birlikte hastanın ovaryen rezervi değerlendirilir. Pap smear testi, önceki smearlerinde herhangi bir patoloji olup olmadığı sorgulanır. Yakın tarihli smear sorgulanır yoksa alınarak olası malignite ekarte edilir. HSG ile bilateral tubal açıklık, uterin adezyon veya sineşiler değerlendirilir. Daha önce uygulanan infertilite tedavisi, IVF yapılıp yapılmadığı sorgulanır.Erkek hastanın, daha önceden çocuk sahibi olup

olmadığı, genitoüriner enfeksiyon öyküsü, kabakulak orşiti, inmemiş testis öyküsü, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, erektil disfonksiyon sorgulanır.Hastanın tansiyonu ölçülüp not edilir, kilo ve boy ölçümünü takiben VKİ hesaplanır.Muayenede jinekomasti olup olmadığına bakılır, kıllanma durumu, testis volümü, varikosel varlığı, vaz deferensin palpabl olup olmadığına bakılır. Semen analizi istenir, semen analizinde **Tablo 1** ve **Tablo 2** referans değerlerinin dışında olması durumunda, testesteron, LH, FSH istenir. Düşük sperm konsantrasyonu, oligozoospermi, azoospermia durumunda Klinefelter sendromu, Kistik Fibrozis akla gelmeli karyotip analizi ve genetik inceleme istenmelidir.

2.3. OVER REZERVİNİN DEĞELENDİRİLMESİ

Modern Dünya'da kadınların sosyal ve ekonomik sebeplerle çocuk sahibi olmayı ertelemesi, artan infertiliteye neden olmuştur.Yardımcı üreme tekniklerini gelişmekte, hastaların geç yaşta da çocuk sahibi olma talebine yardımcı olmaktadır. 20- 24 yaş arasındaki popülasyonda infertilite yaklaşık % 6 görülürken, 35-40 yaş arasında bu oran %30' lara çıkmaktadır [37]. Kadın infetilitesinin değerlendirilmesi muhakkak over rezervinin de değerlendirilmesini kapsayan bir süreçtir.

Over rezervinin etkileyen unsurların başında yaş gelse de, over cerrahisi öyküsü, sigara, kemoterapi ve radyoterapi öyküsü, yüksek VKİ, aile öyküsünde erken menapoz over rezervini azaltmaktadır.

Over rezervini değerlendirirken biyokimyasal olarak bazal FSH, bazal LH, E2, AMH, serum inhibin-B düzeyi, Klomifen Sitrat Challenge Test, ultrasonografik olarak da Antral Folikül Sayımı, Ovaryan Hacim, Ovaryen Stromal Akım ölçümü testleri kullanılır [38].

Over rezervi testleri klinisyenin stimulasyon sonrasında ovaryen yanıtı tahmin etmesine ve çifti bu konuda bilgilendirmesine olanak sağlar. Son yıllarda serum AMH ölçümü ve AS birlikte kullanımının birbirini tamamladığı, ovaryen yanıtı tahmin etmede daha üstün ve güvenilir olduğu düşünülmektedir [39].

2.3.1. AMH

AMH , Transforming Growth Factor (TGF-β) ailesinden glikoprotein yapıda bir parakrin ve otokrin regulatördür. Erkeklerde intrauterin fetal dönemde Mülleryan

kanalların gerilemesinde rol oynar, dişide ise antral folliküllerin granüloza hücrelerinden salınarak ovaryen rezervi gösterir [40].

Dişi fetuste oosit sayısı doğumda 1-2 milyon arası iken, yaşla birlikte oositler azalır, 40 yaşına gelindiğinde 25.000 olan oosit sayısı, menapozdan sonra 1000' den az görülmektedir. Oosit sayısının bu düşüşüyle AMH' da da dramatik bir düşüş izlenir [41]. Gonadotropinlerden bağımsız salınır, siklusun herhangi bir zamanı bakılabilir. Polikistik over sendromunda ise yumurtalıklarda çok sayıda folikül olmasına binaen serum AMH'ı yüksektir.Bu nicel bir ölçüm olup, oositlerin sağlıklı iyi kalitede olup olmadığını göstermemektedir. Serum AMH' ı ovaryen rezervi, IVF tedavisinde ovaryen stimulasyona cevabını gösterir. Düşük AMH, stimulasyona zayıf ovaryen yanıtı gösterir. Yapılan çalışmalarda ovaryen rezervi göstermek için usg yardımı ile antral folikül sayımı ile AMH değerleri birbirine korele olup stimulasyona zayıf ya da yüksek yanıtı predikte edebildiği gösterilmiştir.

2.3.2. Antral Folikül Sayısı

Antral foliküller, erken foliküler fazda ,transvajinal ultrasonografi(tvusg) ile iki overdeki 2-10 milimetre (mm) oosit sayısı toplanarak elde edilir. Antral folikül sayısı over rezervi ölçümünde uzun süredir kullanılmaktadır. 8- 10 adet sayımı normal rezervi gösterir. Her iki overdeki antral folikül sayımının toplamının 4 ve 4' ten az olması, ovaryen rezervin azaldığını, stimulasyona zayıf yanıt alınacağını, klinik gebelik oranının düşük olduğunu gösterir [42]. TVUSG ile yapılan muayenenin non-invasiv olması, kost-efektif olması ile avantaja sahiptir. IVF planlanan hastalarda birinci tercih olarak yapılmaktadır [43,44].

2.3.3. Ovaryen Volüm

Overlerin yaşam boyu boyutları dinamik olup, puberte ile birlikte boyutları artar, menapozla birlikte boyutları azalır. Doğumda boyutu 1cm' e yakın boyutlarda iken ergenlikle boyutları artar 6- 20 santimetre küp (cm^3) boyutlara ulaşır. Polikistik over, ovarian kist, ovarian malignitelerde over boyutları artar. Over boyutları usg ile prolat ellipsoid formula kullanılarak ölçülür (D1xD2xD3x0.52). Ovaryen volümünün 3 mililitreden (ml), çapının 2 santimetreden (cm) düşük olması stimulasyona zayıf yanıt alınacağını gösterir. Ancak fertil ve infertil hastalar arasında ovaryen volüm farkı net

değildir ve klinik pratikte AFS daha çok kullanılır [38,42]. Ovaryen Stimulasyon sonucunda komplikasyon olarak Ovaryen Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) görülebilir. Bu sendromun tanısı ve takibinde de ovaryen volüm kullanır.

2.3.3.4. Serum FSH ve Östradiol Ölçümü

Bazal Serum FSH ve östradiol ölçümü menstrual siklusun 2.-4.gününde, birlikte yapılmalıdır.

Menstruel siklusun 3. Günü ölçülen FSH değerlerinin 25 mIU/ml 'in üstünde olduğu değerlerde gebelik oranı ve canlı doğum oranının düşük olduğu gözlenmiştir.15 mikrounite(mIU)/ml 'in altındaki FSH değerlerinde ise gebelik oranlarının yüksek olduğu izlenmiştir [44].

Serum E2 düzeyinin bazal değeri 60-80 pikogram (pg)/ml 'in üstünde olduğunda, Serum E2 değerinin, 5 günlük stimulasyon sonrasında 50 pg/ml 'nin altında arttığı durumlar yine ovaryen cevabın beklenenin altında olduğuna ve gebelik oranlarının az olacağına işaret eder. 5 günlük stimulasyon sonrası 50-150 pg/ml 'lik bir artış, daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkilidir. Yine HCG uygulamasını takiben serum E2 'de azalma görülen hastalarda da gebelik oranı düşüktür. Serum E2 ve FSH düzeyleri ovaryen rezerv, prematur ovaryen yetmezlik, stimulasyona ovaryen cevabı tahmin etmemize yaradığı gibi stimulasyon tedavisinde matür oosit elde etmek için gereken medikal tedaviyi planlamamızı da sağlar [45].

2.3.3.5. Serum Inhibin-B Düzeyi Ölçümü:

İnhibin-B erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınır, AMH gibi TGF-B ailesindendir. FSH üstünde negative feed-back etkisi bulunmaktadır. Pubertede hem kadın hem erkekte pik yapar ve gonadların maturasyonunu gösterir. Yaşın artmasıyla, follükülerin sayısı azalır ve inhibin-B seviyesi düşer ve FSH seviyeleri artar. İnhibin-B'nin ovarian rezerv ve ovaryen yaşlanmayı değerlendirmede etkili olduğu görülmüştür. İnhibin-B'nin siklus içinde salınımı farklılık gösterir, serum inhibin-B değerininn 45

pg/ml ‘nin üstünde olması yardımcı üreme tekniklerinden iyi sonuç alınacağını öngörürken, 45 pg /ml’ in altındaki hastalarda, siklus iptalleri yüksek, gebelik oranları düşük olarak izlenmiştir [46-47]. Pozitif prediktif değerinin düşük negative prediktif değerinin yüksek olması sebebiyle kullanımı sınırlıdır.

2.3.3.6. Klomifen Sitrat Challenge Test

Klomifen Sitrat parsiyel agonist etki gösteren klinik pratikte ovulasyon indüksiyonu için sıklıkla kullandığımız bir ajandır. Östrojen reseptörlerine bağlanarak, serbest östrojenin reseptörüne bağlanmasını engeller ve östrojenin hipofiz üzerindeki FSH ve LH üzerine olan negative-feed back etkisini ortadan kaldırır. Endometrium üzerinde ise antiöstrojenik etki göstererek endometriumun kalınlaşmasını engeller ve servikal mukus vizkozitesini arttırır.

Klomifen Sitrat Challenge Test dinamik test olup, siklusun 3. Gününde Bazal FSH ölçümünü takiben siklusun 5- 9. Günleri süresince günlük 100 miligram (mg) Klomifen Sitrat kullanımını takiben 10. Gün FSH ölçümüne dayanır. 10. gün FSH ölçümünün 12 internasyonel ünite (IU)/Litre (L) üzerinde olması veya 3. Gün ve 10.gündeki FSH değerleri toplamının > 26 IU/L olması zayıf ovaryen yanıtı göstermektedir [47-48]. Bazal FSH ölçümüne kıyasla daha prediktif olduğu düşünülmüş yapılan meta-analizlerde ise iki testin de pozitif prediktif değerinin yüksek negative prediktif değerinin ise düşük olduğu izlenmiştir. İki FSH ölçümü yapılması, klomifen sitrat vasomotor flushing gibi yan etkileri olması nedeniyle tercih edilmemektedir [48].

2.4. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastadan anamnez alınmasını takiben, kişinin cinsel yaşamı mahremiyete özen gösterilerek sorgulanmalıdır. Anamnezde çocukluk çağı hastalıkları da sorgulanmalıdır. Sistemik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş operasyonlar, torsiyon öyküsü sorgulanmalıdır.

Semen analizi istenmelidir. Semenin normal değerleri ve patolojik isimlendirmelerden daha önce **Tablo 1** ve **Tablo 2** bahsedilmiştir. Ek olarak endokrin testler, skrotal ultrason, karyotip analizi istenebilir. Astenospermi, teratospermi durumlarında ICSI uygulanarak

başarı şansı arttırılır. Azospermi durumunda invaziv veya mikroinvaziv yöntemler ile sperm ekstraksiyonu önerilir.

2.5. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Doğal yolla gebe kalamayan hastalara uygulanan tedavi yöntemleridir. Çok sayıda yöntem olup günümüzde en çok kullanılan teknikler ovaryen indüksiyon, intrauterin inseminasyon, in vitro fertilizasyon ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonudur.

2.5.1. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonunun amacı; anovulatuar hastarda ovulasyon sağlayarak gebelik oluşturmak veya ovulatuar subfertil grupta multipl folikül geliştirerek fekunditeyi arttırmaktır. Bu amaçla Klomifen Sitrat, aromataz inhibitörleri ve klomifen sitrat ile alternatif combine rejimler kullanılmaktadır [49]. Anovulatuar hastalar öncelikli olarak Dünya Sağlık Örgütü anovulasyon sınıflandırmasına göre sınıflandırılmalıdır [50].

WHO GRUP I. Hipogonadotropik hipogonadizm- hipotalamik-hipofizer yetmezlik Fonksiyonel hipotalamik fonksiyon bozukluğu (aşırı egzersiz, stress, aşırı kilo kaybı, ilaçlar, iatrojenik Kallmann Sendromu Hipofiz tümörü veya Sheehan Sendromu İdiyopatik
WHO GRUP II. Normogonadotropik normogonadik- Hipotalamik-hipofizer fonksiyon bozukluğu PKOS
WHO GRUP III. Hipergonadotropik hipogonadizm- Ovaryen yetmezlik Genetik (Turner Sendromu vb.) Otoimmun nedenler Enfeksiyon (ooforit gibi) İatrojenik (cerrahi menapoz, radyoterapi, kemoterapi) İdiyopatik

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) anovulasyon sınıflandırması

Klomifen Sitrat anovulatuar- oligoavulatuar hastalarda ilk tercih ilaçtır. Ancak hipogonadotropik hipogonadizmde hipotalamo- hipofizer aksın bozuk olması sebebiyle ovulasyon sağlamaz. Yine hipergonadotropik hipogonadizmde de ovulasyon sağlamaz. Menstruel disfonksiyonun altında diğer endokrinopatiler mevcutsa (diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi) öncelikli olarak altta yatan neden tedavi edilmelidir [51].

Erken foliküler fazda FSH yükselerek folikülleri uyarmaya başlar,foliküller gelişir, foliküllerin östrojen ve inhibin-B üretimi artar ve FSH üzerine negative feedback yaparak FSH seviyelerini düşürür. FSH seviyesi yüksek olan dominant folikül gelişmeye devam eder, Klomifen sitrat östrojene yapısal benzerliğinden dolayı hipofizdeki östrojen reseptörlerine bağlanarak, östrojenin negatif feedback etkisini ortadan kaldırarak, GnRH salınımını arttırır [52].

Klomifen sitrat menstrüel siklusun 2- 5. Gününde günde 50-150 miligram(mg)/gün dozunda 5 gün kullanılır. Tedavi günlük 50 mg/gün olarak başlanır, ovulasyon sağlanana kadar her siklus 50 mg/ gün arttırılır. Tedaviye 2. Gün ya da 5. Gün başlanması ovulasyon oranını değiştirmez Klomifen sitrat' ın 5- 12 gün sonra LH piki ve ovulasyon beklenir.

PCOS' lu hastaların ovulasyon indüksiyonunda ilk basamakta uygulanır. 6 siklus üzerinde kullanımı önerilmemektedir. Klomifen sitratın ovulasyonu sağlasa bile, gebelik aynı oranda elde edilememektedir bu durumun endometrium üzerine antiöstrojenik etki göstermesi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Klomifen sitratın altı siklus kullanımından sonra tedavi yöntemini değiştirmek gerekir. Klomifen sitrat kullanan hastada dominant folikül 19-24 mm' e ulaştığında, cinsel birliktelik veya IUI önerilir [52].

Yine polikistik over sendromlu hastalarda, sadece klomifen sitrat, sadece metformin ve kombine metformin ve klomifen sitrat kullanımı kıyaslandığında, metformin ve klomifen sitrat kullanan hastalarda canlı doğum oranı daha yüksek görülmüştür [53].

Aromataz inhibitörleri; klomifen sitrata cevapsız hastalarda, ovülasyon indüksiyonu için kullanılır. Aromataz, androjeni östrojene çevirir. Östrojen sentezinin son basamağını oluşturur. Östrojenin negatif feedback etkisini ortadan kaldırır, GnRH salınımını arttırarak, FSH salınımını arttırır, Artan FSH folikülleri büyütür, periferde antiöstrojenik etkisi olmadığı için endometriyal proliferasyon devam eder,letrozol aromataz inhibitörü olarak en sık kullanılan ajandır. Klomifen sitrat ile kıyaslandığında yarı ömrü kısadır ve santraldeki down regülasyon etkisi geç foliküler fazda devam etmez, büyüyen

foliküllerden üretilen östrojenin negatif feedback etkisi ile geç foliküler fazda FSH'ı düşürerek tek bir folikülün dominant foliküle ilerlemesini sağlar ve çoğul gebelik riskini azaltır [54].

2.5.2.İntrauterin İnseminasyon (IUI)

IUI, basit, non-invaziv, güvenilir, IVF' le kıyaslandığınca ucuz bir yöntemdir.IUI erkek faktör,açıklanamayan infertilite, servikal faktör, evre1-2 endometrioziste tercih edilir.

Genel olarak genç hastalar, infertilite süresinin kısa olduğu hastalar, over rezervinini iyi olduğu veya sekonder infertilite grubunda daha başarılı sonuç alınır. 2015 Cochrane meta analizinde daha önceden tedavi almamış hasta grubunda IVF ve IUI-ovulasyon indüksiyonu yapılan iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasındaki canlı doğum oranları benzer görüldü. Bu yüzden uygun hastalarda IVF öncesi IUI denenmelidir [55].

Stimulasyon için gonadotropin kullanımı ile letrozol veya klomifen sitrat kıyaslandığında gonadotropinler üstün görülmüştür. Ancak gonadotropinlerin kullanımı ile çoğul gebelik oranı daha yüksek görülmüştür [56].

Ayrıca gonadotropin kullanımı maliyeti arttırmaktadır. Ovarian stimulasyon-IUI çoğul gebelikleri önlemek için katı bir iptal politikası uygulanmalıdır. 2 ya da daha fazla folikülün 15 mm üstüne çıkması veya 5 ve daha fazla folikülün 10 mm üstünde olması durumuda IUI yapılmamalıdır. 2-3 siklus ovarian stimulasyon-IUI denenmesinden sonra IVF' e geçilmelidir. 38 yaş üstü kadın hastalarda, ciddi erkek faktör varlığında, total motil sperm sayısı 10 milyonun altında ise ilk seçenek olarak IVF denenmelidir.

Açıklanamayan infertilite ve erkek hastanın total motil sperm sayısı 10 milyonun üstünde ve bir yıl içindeki spontan gebelik beklentisi %30' un altında ise , IUI ve ovarian stimulasyon ilk tercihtir ve üç siklus KOH-IUI en efektif seçenektir.
Sperm kalitesinin düşük olması durumunda IUI önerilmez.

2.5.3. Klasik (Konvansiyonel) IVF- Kontrollü Ovaryen Hiperstimulasyon (IVF-KOH)

Tüp bebek yöntemi ile ilk bebek 1978' te doğdu. Tedaviyi bulan fizyolog Robert G. Edwards, 2010 yılında bu buluşuyla Nobel Fizyoloji ve Tıp ödülünü almıştır. IVF ilk

olarak tubal faktörlü hastalar için geliştirilmiş, ancak bu önemli buluş hızla daha yaygınlaştı ve diğer infertilite faktörlerine sahip hastalarda da hızla kullanılmaya başlandı. Çok sayıda sağlıklı çocuğun tüp bebek yöntemi ile Dünya' ya gelmesiyle, yönteme olan güven hızla artmış ve en popüler yardımcı üreme tekniği haline gelmiştir [57].

Endometriozis, tubal hastalıklar, geçirilmiş PİD, azalmış over rezervi, azospermi durumlarında IVF uygulanır. KOH, IVF' in ilk basamağıdır ve eksojen gonadotropin tedavisi ile overler stimüle edilir mümkün olan en yüksek sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi amaçlanır. Eksojen gonadotropinler olarak rekombinant FSH veya insan menapozal gonadotropini (HMG) ile multifoliküler gelişim sağlanır. Tedavide gonadotropinlere ek olarak GnRH agonist ve antagonistleri kullanılarak erken LH yükselmesi engellenerek ovulasyon zamanı klinisyen tarafından belirlenir. Transvajinal ultrason ile douglastan veyahut abdominal yolla oositler ekstrakte edilir. Bu yöntem Oosit Pick-up (OPU) olarak adlandırılır.

Erkek hastadan alınan ejakulat, TESE (testiküler sperm ekstraksiyonu), veya MESA (mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu) ile sperm elde edilebilir. Toplanan oosit ve sperm kültür ortamında inkübe edilir, fertilizasyonu takiben oluşan embriyo uterusa transfer edilir. Oluşan embriyoları dondurularak hastaların ileride de gebe kalabilmesi için saklanabilir. Preimplantasyon genetik testing (PGT), ICSI gibi yöntemlerin yardımı ile fertilite oranları daha fazla artmıştır.

2.5.4. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)

Tek spermin yumurtanın içine bir pipet ile bırakılması tekniğine İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu denir.Başlarda semen analizi suboptimal olan; azospermi, astenospermi durumlarında tercih edilmekte iken şu an; daha önceki ivf siklusu başarısızlıkla sonuçlanan, düşük over rezervine sahip kadın infertilitesinde, HIV veya Hepatit ile enfekte hastalarda, PGT yapılan embriyolarda dışardan sperm bulaşını engellemek amacıyla ICSI kullanılabilir.

Bazı IVF klinisyenleri bütün ivf sikluslarında fertilizasyon oranlarını arttırmak amacıyla ICSI uygulasa da, bu grupta canlı doğum oranlarının düşük olduğunu gösteren çalışmaların olması, monokoryonik ikiz gebelik oranlarının ICSI prosedüründe daha yüksek olması sebebiyle bazı klinisyenler konvansiyonel ivf tercih etmektedir.

2.5.5.Preimplantation Genetic Testing (PGT)

PGT genetik anomalileri olan embriyoları taramamıza yarar. Bu yöntemle embriyo oluşmadan veya oluşumundan birkaç gün sonra çeşitli biyopsi yöntemleri ile tek hücre veya birkaç hücresi genetik açıdan incelenir ,gebelik öncesi genetik inceleme mümkün olur.kalıtımsal genetik hastalıkları olan infertil gruplarda fertiliteyi arttırma amacıyla IVF sikluslarında kullanılır [57]. Preimplantasyon Genetik tarama , gebe kalmaya çalışan nispeten yaşlı hastalar, tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalar, kromozomal anomali riski yüksek olan hastalarda kullanılır. Üç ana grup bulunmaktadır [58].

2.5.5.1.Anöploidi için Preimplantasyon Genetik Tanı

Preimplantasyon Genetik Tarama sayısal kromozomal anomalileri olan anöploidi gibi grupları; Down Sendromu (trisomi 21), Patau Sendromu(trisomy 13), Turner Sendromu (Monosomi X) ve diğer kromozomal anomalileri tespit etmek için kullanılır.
Preimplantasyon Genetik tarama, gebe kalmaya çalışan nispeten yaşlı hastalar, düşük öyküsü olan hastalar, kromozomal anomali riski yüksek olan hastalarda kullanılır [59].

2.5.5.2. Tek Gen Mutasyonları İçin Preimplantasyon Genetik Tanı

Preimplantasyon genetik tanı, spesifik genetik durum ve mutasyonları taramak amacıyla yapılır. Bu test, ebeveynlerden biri veya ikisinin bilinen bir genetik hastalığı olduğunda, genetik hastalık taşıyıcısı olduğunda önerilir.Preimplantasyon genetik tanı ile tek gen bozuklukları, kistik fibrosis, Huntington hastalığı ve daha nice genetik hastalık tanı alabilir.

Prosedürde ovaryen stimulasyon, oosit ekstraksiyonu, sperm ekstraksiyonu, fertilizasyon ve embriyo kültürünü takiben çoğunlukla blastokist evresinde (genellikle 5. veya 6. günde) embriyo biyopsisi yapılır. Embriyo biyopsisi ile alınan hücreye genetik inceleme yapılır, kromozomal ve genetik anomaliler taranır. Testlerin sonunda sağlıklı embriyo uterusa transfer edilir. PGT kompleks ve pahalı bir prosedürdür ve IVF uygulanan her hastada gerekli değildir.

PGT sağlıklı gebeliği garantilemez ancak sağlıklı gebelik şansını arttırır, belli genetik hastalıkların oluşma riskini azaltır. Bu yüzden PGT düşünen çiftlerin ivf uzmanlarına danışması; risk ve yararlar hakkında bilgilendirilmesi gerekir [58].

2.5.5.3. Yapısal Yeniden Düzenlemeler İçin Preimplantasyon Genetik Tanı

Dengeli trankslokasyonlar, delesyon, çoğaltma gibi kromozomal anomaliliklerden etkilenmeyen bir gebelik oluşturmaktır. Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan hastalarda %2- 4 oranında dengeli translokasyon görülmektedir [60].

2.6. TEDAVİ PROTOKOLLERİ

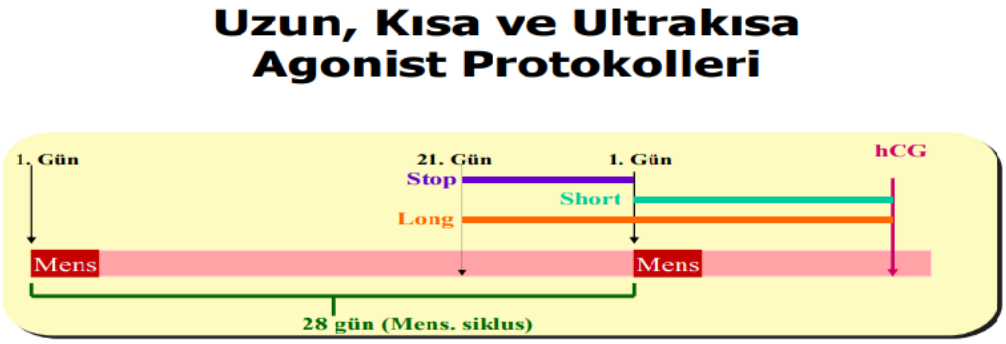
IVF sikluslarındamümkün olan en iyi kalitede oositleri elde etmek için gonadotropinler kullanılır. GnRH agonist veya antagonistlerin de eklendiği bu tedavide protokoller ilaca ve dozaja göre isimlendirillir.GnRH agonist uzun protokol, GnRH agonist kısa protokol, GnRH antagonist kısa protokol olarak ayrılabilir.

2.6.1. GnRH Agonist Protokol (Uzun Protokol)

Uzun protokolde amaç, bir önceki siklustan başlayarak GnRH analoğu kullanımı ile LH ve FSH'ı baskılayarak folikül gelişiminin sadece eksojen gonadotropin ile klinisyen kontrolünde geliştişilmesidir. GnRH agonistleri reseptörü üzerinden etki göstermektedir. GnRH reseptörüne bağlanarak GnRH affinitesinde düşüşe neden olur.Bu durum FSH ve LH salınımında azalmaya neden olur, endojen LH 'ın erken salınımına bağlı prematür ovulasyonu engeller [61]. Uzun protokolde GnRH agonistleri ile tedaviye siklusun bir önceki luteal fazında başlanır , böylece GnRH agonistlerinin başlangıçta gonadotropinlerin salınımını stimule eden ''flare'' etkiden kaçınılır. Flare etki analog uygulamasının başlangıcından itibaren en fazla 5- 7 gün sürmekte daha sonra analoğun baskılayıcı etkisi devreye girmektedir. Tedaviye siklusun 21. gününde veya ovulasyondan bir hafta sonra başlanır [62]. GnRH analoglarında standard doz uygulandığında stimulasyon için gerekli olan gonodotropin dozu artmakta, ultraminidozda ise ovaryen baskılanma yetersiz olmaktadır, Günümüzde sıklıkla minidoz uygulanması tercih edilmektedir. Ülkemizde en sık olarak tedavide Leuprolide asetat kullanılır. Leuprolid asetat 1mg/gün dozlarında başlanır. 6-9 gün içerisinde baskılanma sağlanır. Overlerin baskılanmasını kontrol etmek için mestruasyonun 3. Günü ya da

analog tedavisinin 14.günü değerlendirilir. Bakılanma düzeyi < 30 pg/ml ve ultrason ile overlerin muayenesinde 10 mm üstü folikül görülmediğinde baskılanma başarılı kabul edilir ve gonadotropinler; human menapozal gonadotropin (HMG) veya recombinant FSH ile tedaviye başlanır. Dezavantaj olarak OHSS antagonist protokole kıyasla daha sık görüldüğünden, antagonist protokol kadar tercih edilmemektedir [62].

GnRH agonist kısa protokol ise ovaryen yanıtın az olduğu hastalarda ‘‘flare’’ etki ile endojen gonadotropinlerden de yararlanarak ovaryen stimulasyonu arttırılmak istenilen hastalarda tercih edilir. Bu uygulamada uzun süreli kullanımda gördüğümüz GnRH baskılanması gerçekleşmez.



ŞEKİL 1: Uzun, kısa ve Ultrakısa Agonist Protokolleri [63]

2.6.2. GnRH Antagonist Protokol (Kısa Protokol)

GnRH antagonistleri GnRH reseptörlerine bağlanarak saatler içinde FSH VE LH salınımını önler.GnRH antagonisti olarak elimizde iki molekül bulunmaktadır.Bunlar ; cetroreliks ve ganireliks’ tir.Stimulasyon sırasında en büyük risklerden biri erken LH yükselmesi, prematür luteinizasyon ve ovulasyon bu yolla engellenmektedir. Antagonistlerin kullanıma girmesi prematür LH yükselmesi korkusuna karşı kullanılan uzun protokolleri ortadan kaldırmıştır. Maliyetin azalmasına ve hasta uyumunun artmasını sağlamıştır.

Antagonistler sabit ve değişken olarak iki yolla uygulanabilir. Sabit uygulamada gonadotropin uygulamasının 6. Gününde antagonist tedavisi başlanır Hcg gününe kadar uygulama devam edilir, değişken şemada ise en büyük folikül 13-14 mm olduğunda 0,25

mg antagonistle tedaviye başlanır, Hcg günü dahil uygulamaya devam edilir. Antagonist uygulaması çok yüksek yanıt ve çok zayıf ovaryen yanıt beklenen hastalarda tercih edilebilir. Keza yüksek yanıt beklenen hastalarda; antagonist protokolde agonist protokole göre daha az OHSS görüldüğü için tercih edilmektedir [64].

2.7. LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Luteal faz defekti infertilite nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.Menstruel siklusun sekretuar fazında yetersiz LH yükselmesi,Gnrh pulsatilitesinde bozulma, artmış prolaktin seviyelerinin GnRH pulsatilitesini bozması sonucu korpus luteumdan yetersiz progesterone salınımı endometriumda progesterone reseptörlerinin az olması sonucu, endometriumun progesterone cevabının az olması luteal faz defekti, blastokist implantasyonunun bozulması ve infertilite olarak sonuçlanabilir. Özellikle IVF sikluslarına , GnRH agonist ve antagonist tedavilerinde GnRH pulsatilesi bozulması, suprafizyolojik östrojen düzeyleri nedeniyle yeterli LH seviyelerine ulaşılamaz, granüloza hücrelerinin oosit toplanması (OPU) sırasında bozulması nedeni ile yeterli progesterone salgılanamaz, iyatrojenik olarak luteal faz defekti olduğu söylenebilir. Bu nedenlerle progesteron, hCG, GnRH agonistleri, östrojen tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır [65]. Luteal faz defekti tanısını koymak için farklı yöntemler mevcutsa da teşhisi zordur. Bazal vücut ısısı ölçümü, üriner pregnanediol ölçümü, serum progesterone seviyesi ve endometriyal biyopsi gibi teşhis yöntemleri mevcuttur. Endometriyal biyopsi invaziv olması ve iki siklus ard arda yapılması sebebiyle zor tolere edilir [66]. Tedaviye OPU günü ve transfer gününe kadar olan aralıkta başlanabilir. Gebelik pozitifliği olursa çoğunlukla 12. haftaya kadar tedaviye devam edilir [2].

2.7.1. Progesteron

Progesteron ile luteal faz desteği; progesterone takviyesinin vajinal, oral, intramusküler, rektal, subkutan olarak verilmesi ile olabilir. Tedaviye oosit toplanmasından 36 saat önce başlayanlar olduğu gibi, oosit toplama günü veya oosit toplanmasından 3 gün sonra başlanabilir.

Vajinal mikronize progesteron, intramusküler mikronize progesteron, oral mikronize progesteron doğal yapılı 21 karbon atomundan oluşan progesteron türevidir. Oral mikronize progesteronun karaciğerde ilk geçiş etkisi sonucu biyoyararlanımı azdır, yüksek dozlarda kullanıldığında ise sersemlik gibi yan etkiler görülmektedir [65-68]. Bu sebeple oral mikronize progesteron kullanımı yerini vajinal ve intramusküler forma bırakmıştır. Licciardi ve ark.' ın intramusküler ve oral mikronize progesteronun gebelik sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında, oral mironize progesteron grubunda gebelik oranları anlamlı olarak düşük izlenmiştir [69].

Oral didrogesteronun ise sentetik bir progestindir, biyoyararlanımı yüksektir. Androjenik ve östrojenik etkileri yoktur, az miktarda antimineralokortikoid etkisi bulunmaktadır [70]. Klinikte anormal uterin kanama, adet düzensizlikleri, hormon replasman tedavisi, tekrarlayan düşüklerde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi B' dir. Literatürde oral didrogesteronun, vajinal progesteron, intramusküler progesteron ile gebelik sonuçları açısından kıyaslayan çalışmalar son yıllarda artmıştır.Bunlardan biri olan Tomic ve ark.'ın 2014' te yayıladığı makalesinde vajinal progesteron jel ile oral didrogesteronun, gebelik oranları kıyaslandığında vajinal progesteron grubu % 28, 1; oral didrogesteron grubu % 30, 3 olarak sonuçlanmıştır. Oral didrogesteronun alternatif olarak kullanılabileceği öngörülmüştür [71].

2.7.2. Östrojen

IVF sikluslarında suprafizyolojik steroid seviyeleri sebebiyle LH seviyesinin düşük olması, korpus luteum fonksiyonlarını bozmaktadır bunun sonucunda midluteal fazda serum P4 ve serum E2 düzeylerinin düşük olmasının gebelik sonuçlarını negatif yönde etkileyebileceği düşünülerek, progesteron desteği ile birlikte östrojen desteğinin de verilmesinin gebelik sonuçlarını arttırabileceği öngörülmüştür.

Kolibinakis ve ark.' ın dört randomize kontrollü çalışma ile 527 hastayı incelediği çalışmasında sadece progesteron alan IVF hastaları ile progesteron ve östrojen kombinasyonu alan hastalar karşılaştırılmış, canlı gebelik oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur [72].

Zhang ve ark.' ın çalışmasında ise 1756 IVF siklusu gebelik sonuçlarını, sadece progesteron alan grup ile progesteron ve östrojen kombinasyonu alan gruplarda incelemiştir. Klinik gebelik oranının östrojen ve progesteron kombine tedavisi alan grupta

daha yüksek olduğu görülürken (p= 0,026), devam eden gebelik oranları iki grupta benzer (p= 0,428) olarak sonuçlanmıştır [73].

2.7.3. HCG

HCG uygulaması LH reseptörlerine bağlanarak KL' un devamlılığını sağlar, bozulmasını önler ve KL' un IVF sikluslarında hCG uygulaması ve kontrol grubu kıyaslandığında, hCG grubunda gebelik oranları daha yüksek izlenmiştir. Çalışmalarda hCG kullanımı ve progesteron kullanımı kıyaslandığında ise gebelik oranları benzer izlenmiştir .OHSS riskinin ise hCG kullanımı ile artmış olduğu görülmektedir. Progesterona hCG eklenen hastalar ve sadece progesteron alan hastaların gebelik oranları kıyaslandığında, yine iki grup arasında gebelik oranları benzer izlenmiştir [74].

2.7.4. GNRH Analogları

Ovulasyonu tetkilemek için kullanılan hCG yüksek yanıtlı, özellikle yüksek E2 düzeyine sahip hastalarda OHSS riskini arttırdığı bilinmektedir. Antagonist protokol kullanılan sikluslarda, tedaviye LH piki oluşturma amacıyla hCG yerine GnRH analoğu kullanılmasının, OHSS riskini azalttığı gösterilmiştir. Shapiro ve ark.' ın çalışmasında GnRH antagonist protokol uygulanan hastalara, dual tetikleme; GnRH agonist ve düşük doz hCG uygulanmış, bu hastalarda klinik gebelik oranları % 53,3 oldukça yüksek izlenmiştir [75].

Ata ve ark.'ın 2008' de yaptığı çalışmasında 75 hasta iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmaya sadece long GnRH analog tedavisi alan hastalar katılmış, hastalara embriyo transferi sonrası 6. günde triptorelin 0.1 mg subkutan uygulanmıştır. İki grup arasında klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları arasında fark izlenmemiştir [76].

Shapiro ve ark.' ın daha sonra 2011' de yaptığı çalışmasında hastalar 3 gruba ayrılmıştır; dual tetikleme (GnRH agonist ve düşük doz hCG uygulaması) ve standart luteal faz desteği alan grup 1, tek başına GnRH agonist uygulaması takiben standart luteal faz desteği alan grup 2 ve tek başına GnRH agonist ve geliştirilmiş luteal faz desteği alan grup 3. Bu çalışmaya sadece GnRH antagonist protokol uygulanan, taze embriyo transferi yapılan, stimulasyona iyi cevap veren (20 folikül ve daha fazla folikülü olan, serum E2 düzeyi >2500 pg/ml) hastalar dahil edilmiştir. Luteal destek için 0, 1 mg östrojen patch

veya oral 2mg östrojenin 100mg intramusküler progesteron veya vajinal progestenla kombinasyonu kullanılmıştır. Grup 1 ve 2' de luteal faz desteğine OPU' dan 2-5 gün sonra, grup 3' e ise OPU gününden itibaren başlanmıştır.

İmplantasyon oranları sırasıyla %48, 8, % 20,6, %37,8 olarak sonuçlandı. Devam eden gebelik oranları sırasıyla %57, 7, %25, 3, %50,0 olarak sonuçlandı. Çalışmada sadece 1. grupta 1 hastada OHSS izlendi (%0,55 oranıyla). Bu çalışmada görüldüğü üzere GnRH analoğu ve düşük doz hCG kullanımında yüksek gebelik oranları , çok düşük OHSS riski izlenmektedir. OHSS riski olan hastalarda bu yaklaşım iyi bir alternatif olabilir [77].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Nisan 2023- Kasım 2023 arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp bebek Polikliniği' ne infertilite nedeniyle başvuran IVF- ICSI uygulamasını takiben taze embriyo transferi yapılan 120 hastayı kapsamaktadır. Çalışmamız prospektif olarak yürütülmüştür. Bir hasta çalışmaya sadece bir kere dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 20- 45 yaş arası, tanı konulmuş sistemik hastalığı olmayanlar, hcg tetiklemesi yapılacağı gün serum E2 değeri 4000 pg/ml' nin altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sırasında ICSI sonrası fertilizasyon görülmeyen hastalar, OHSS gelişmesi nedeniyle taze embriyo transferi yapılamayan vakalar, kontrollü ovaryen stimulasyon esnasında endometriyal patoloji saptanan hastalar ve endometrium kalınlığı < 7 mm saptanan olgular çalışmadan çıkarıldı.
Hastaların siklusun 3. Günündeki serum FSH, LH, E2, P4 ve AMH düzeyleri ölçüldü. Kilo ve boy ölçümleri alınarak BMI değerleri hesaplandı. Bütün hastalara kontrollü ovaryen stimulasyon için GnRH antagonist protokolü uygulanmıştır, siklusun 3. Gününde follitropin alfa (Gonal- f) tedavisi başlanmış önde giden folikül çapı ortalama 12-14 mm' e ulaştığında GnRH antagonist tedavisi başlanmıştır. Hastalar serum estradiol ölçümü ve usg ile folikül ölçümü için kliniğimize çağırılmış, folikül takibi yapılmıştır.

Bir folikül 17- 18 mm e ulaştığında, hCG ile tetikleme yapılmasını takiben 36 saat sonra ameliyathane koşullarında sedoanaljezi altında steril örtümü takiben oosit pick-up (OPU) işlemi yapılmıştır. OPU işlemi sırasında vajinal proba (6.5 Mhz) steril jel uygulandıktan sonra steril eldiven takıldıktan sonra rehber prob takıldı ve sabitlendi. Overlerin lokalizasyonu belirlendikten sonra iğne aspiratöre bağlandı. Folikül sıvıları ortalama – 150 mmHg basınç ile falkon tüplere toplandı. Yan odadaki embriyoloji laboratuarına teslim edildi. Kanama kontrolünü takiben hastalar müşahede odasına alınarak yaklaşık bir saatlik tansiyon ve nabız ölçümleri alınarak gözlem yapıldı. Oositler GV, M1 ve M2 olarak sınıflandırıldı. Oositler 30- 60 dk 37 ºC ve %5 CO_2 içeren ortamda inkübe edildi. Hastaların eşlerinden mastürbasyon veya TESE işlemi ile spermler elde edildi. Sperm süspansiyonundan pastor pipeti ile alınan spermlerin ICSI pipeti ile kuyruğu kırılarak hareketsiz hale getirildi ve pipet içine çekildi. ICSI pipeti ile oosit içine girilerek sperm oosit içine bırakıldı. İşlemden 18-20 saat sonra pronükleus kontrolü

yapıldı. ICSI ile döllenme sağlandıktan sonra uygun olan embriyolar Day 2, 3, 4, veya 5 de mevcut olan en kaliteli embriyo ile ET yapıldı.

Çalışmada 35 yaş altı hastalar ve ilk iki IVF denemesinde olan hastalara tek embriyo; ikiden fazla başarısız IVF denemesi yapılan hastalara, 35 yaşından büyük olan hastalara önceki IVF sikluslarına bakılmaksızın iki embriyo transferi, Türkiye üremeye yardımcı tedavi uygulamaları mevzuatına uygun olarak yapılmıştır.

Hastalar IVF kliniğinde Kadın Doğum asistan hekimi tarafınan 1, 2, 3, 4, yazılı kağıtlardan kapalı şekilde kura çektirilerek luteal faz desteği için 4 gruba tabakalandırıldı. 1. grup hasta i.m progesteron, 2. Grup vajinal progesteron, 3. Grup oral didrogesteron, 4. Grup subkutan progesteron kullanması planlandı. Transfer gününden 1 gün once başlanacak şekilde itibaren 1. gruba intramusküler progesteron (50 mg Progestan 1x1 pozoloji), 2. gruba intravajinal progesteron (200mg Progestan 3x1 pozoloji), 3. gruba oral didrogesteron (10 mg Duphaston 3x1 pozoloji) ve 4. gruba subkutan progesteron (25 mg Progestan Dex 1x1 pozoloji) ile uygulandı. Hastalar 12. Gün serum β-hCG ölçümü ve progesteron ölçümüne çağırıldı. β-hCG değeri 20ml/ul değeri üstü biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Gruplar arası gebelik oranları ve β-hCG pozitif grubun serum P4 düzeyleri, β-hCG negatif grupla karşılaştırıldı. β-hCG değeri pozitifliğinde hastalara 12. Haftaya kadar progesteron desteğine devam edildi.

3.1. İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmada farklı gruplarda luteal destek olarak vajinal progesteron etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma evrenin tam bilinmemesi nedeni ile çalışmanın güç ve örneklem düzeyi Kao (2022)'in çalışması referans alınarak hesaplanmıştır. Kao (2022)'in çalışmasında iki grup olarak n=65 hasta çalışmasına dahiledilmiş ve farklı uygulamalardan geçmişlerdir. Kao (2022)'in çalışmasına göre araştırmada dahil edilmesi planlanan n=62 hastanın çalışmayı %95 güç düzeyinde temsil edebileceği görülebilir. Kao (2022)'nin çalışmasına göre her bir grupta en az n=16 hastanın çalışmaya alınmasının uygun olacağı görülmüştür. Ayrıca çalışmanın etki büyüklüğü düzeyinin 0,49 olduğu tespit edilmiştir. Özetle çalışmanın yeterli güce sahip olduğu ve etki büyüklüğü düzeyinin ise oldukça yeterli olduğu görülmektedir. Çalışmamız 4 grup üzerinden yürütüleceğinden dolayı grupların n=16 hastadan ve toplamda örneklemin 64 hasta alınması gerektiği belirlenmiştir. Çalışmamızın gücünü arttırmak amacıyla örneklem

sayısı arttırılmış her gruptaki hasta sayısı 30 olarak belirlenmiş. Çalışmamıza toplam 120 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmada yer alan Yaş, BMI, AMH, E2, 3.Gün P4, LH, 12.Gün Progesteron, FSH değerleri gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin Yaş değeri hariç normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Yaş değerinin gruplara göre karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanıldı. Ayrıca tedavi gruplarına göre BMI, AMH, E2, 3.Gün P4, LH, 12.Gün Progesteron, FSH değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvurulmuştur. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

Tedavi gruplarına göre gebelik durumunun karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen değişkenler için Gebelik negatif-Gebelik pozitif sınıflaması referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda AUC>0.500 olan değişkenlerin (sonucu belirlemede yazı-turadan daha etkili olanlar) riskli grubu belirlemede belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için riskli grubu belirleme duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3.2. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 18.08.2023 tarihli ve 204 nolu kararı ile etik onayını almıştır. Araştırma için toplanan hastalara ait tüm veriler sadece bilimsel araştırmamız için kullanılmış olup herhangi bir üçüncü şahıs ve ya kurumlar ile paylaşılmamıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 31.65±5.08 yıl, VKİ ortalaması 25.86±4.33 kg/m^2 olduğu belirlenmiştir. Bireylerin AMH ortalaması 2.76±2.47, E2 ortalaması 44.19±20.65, 3.Gün P4 ortalaması 0.71±0.53, LH ortalaması 5.91±4.19, 12.Gün Progesteron ortalaması 61.56±237.45'tir. Gebeliği pozitif olan 23 birey (%19.2) saptanmıştır (Tablo 4).

	TÜM HASTALAR (n=120)
	Ort±SS
Yaş (yıl)	31.65±5.08
BMI (kg/m^2)	25.86±4.33
AMH	2.76±2.47
E2	44.19±20.65
3.Gün P4	0.71±0.53
LH	5.91±4.19
12.Gün Progesteron	61.56±237.45
Gebelik Durumu, n (%)	
Negatif	97 (80.8)
Pozitif	23 (19.2)

Tablo 4. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

İntramusküler Progesteron grubundaki bireylerin yaş ortalaması 31.73±4.97 yıl, Vajinal Progesteron grubundaki bireylerin yaş ortalaması 32.10±6.17 yıl, Oral Didrogesteron grubundaki bireylerin yaş ortalaması 31.67±4.48 yıl, Subkutan Progesteron grubundaki bireylerin yaş ortalaması 31.10±4.76 yıl olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.900) (**Tablo 5**).

Gruplar arasında VKİ değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.646) (**Tablo 5**).

	İntramusküler Progesteron (n=30)	Vajinal Progesteron (n=30)	Oral Didrogesteron (n=30)	Subkutan Progesteron (n=30)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	F; χ^2	p
Yaş (yıl)	31.73±4.97	32.10±6.17	31.67±4.48	31.10±4.76	F=0.194	0.900
	30.5 (23-41)	32.0 (23-44)	31.5 (23-41)	30.0 (23-40)		
BMI (kg/m^2)	25.74±3.27	25.21±4.20	26.09±3.55	26.41±5.92	$\chi 2$ =1.661	0.646
	25.9 (21.5-36.8)	24.6 (17.1-36.6)	25.9 (19.4-38.6)	25.7 (18.1-46.1)		

F: One-way ANOVA Test İstatistiği, χ^2: Kruskal Wallis Test İstatistiği

Tablo 5. Gruplara Göre Bireylerin Yaş, BMI Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında AMH, E2, serum 3.gün P4, LH, 12.Gün Progesteron, FSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (**Tablo 6**).

	İntramusküler Progesteron (n=30)	Vajinal Progesteron (n=30)	Oral Didrogesteron (n=30)	Subkutan Progesteron (n=30)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	χ^2	p
AMH (ng/ml)	2.94±2.81	2.48±2.14	2.46±1.94	3.16±2.90	$\chi 2$=0.312	0.958
	1.80 (0.31-12.10)	1.76 (0.26-8.52)	1.75 (0.29-8.22)	2.03 (0.15-10.10)		
E2 (pg/ml)	37.64±16.34	45.72±20.98	50.33±24.89	43.06±18.31	$\chi 2$=4.616	0.202
	37.19 (1.64-70.38)	43.91 (10.23-109.4)	44.45 (17.40-128.40)	38.88 (20.09-96.57)		
3.Gün P4 (pg/ml)	0.67±0.47	0.85±0.48	0.72±0.53	0.78±0.57	$\chi 2$=16.297	0.06
	0.46 (0.12-2.73)^a	0.76 (0.25-2.52)^b	0.53 (0.09-2.32)^{a,b}	0.60 (0.06-2.15)^b		
LH (mIU/ml)	5.71±4.49	5.02±4.01	5.51±4.01	5.28±4.08	$\chi 2$=9.022	0.059
	4.96 (0.77-22.84)^{a,b}	3.86 (0.34-19.1)^a	4.63 (0.13-19.63)^{a,b}	5.27 (1.30-21.02)^b		
	42.39±79.56	142.83±451.62	21.36±22.47	39.64±105.74	$\chi 2$=7.405	0.060

12.Gün Progesteron (ng/ml)	21.34 (0.30-418.0)	9.30 (0.38-1940.0)	14.94 (0.27-101.0)	16.68 (0.54-585.8)		
FSH (mIU/ml)	7.33±2.58	6.64±1.86	6.55±1.96	7.30±3.13	χ^2=1.743	0.627
	6.96 (2.08-13.10)	6.44 (2.48-11.0)	6.31 (3.39-13.70)	6.57 (2.08-15.10)		

χ^2*: Kruskal Wallis Test İstatistiği, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.*

Tablo 6. Gruplara Göre Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında gebelik durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (χ^2=0.592, p=0.898). İntramusküler Progesteron grubunda 6 birey (%20.0), Vajinal Progesteron grubunda 5 birey (%16.7), Oral Didrogesteron grubunda 5 birey (%16.7) ve Subkutan Progesteron grubunda ise 7 birey (%23.3) gebelik durumu pozitiftir (**Tablo 7**).

	İntramusküler Progesteron (n=30)	**Vajinal Progesteron (n=30)**	**Oral Didrogesteron (n=30)**	**Subkutan Progesteron (n=30)**	**Test İstatistiği**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	χ^2	**p**
Gebelik Durumu						
Negatif	24 (80.0)	25 (83.3)	25 (83.3)	23 (76.7)	χ^2=0.592	0.898
Pozitif	6 (20.0)	5 (16.7)	5 (16.7)	7 (23.3)		

χ^2*:Ki kare Test İstatistiği*

Tablo 7. *Gruplara Göre Bireylerin Gebelik Oranlarının Karşılaştırılması*

Gebeliği negatif olan bireylerin 12.Gün Progesteron ortalaması 19.93±58.98, gebelik pozitif olan bireylerin 12.Gün Progesteron ortalaması ise 237.09±499.94 olduğu belirlendi. Gebelik durumuna göre bireylerin 12.Gün Progesteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=5.524, p<0.001) (**Tablo 8**).

	Gebelik Negatif (n=97)		Gebelik Pozitif (n=23)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS**	**Medyan (Min-Max)**	**z**	**p**
12.Gün Progesteron	19.93±58.98	12.34 (0.27-585.80)	237.09±499.94	53.95 (2.94-1940.0)	z=5.524	**<0.001**

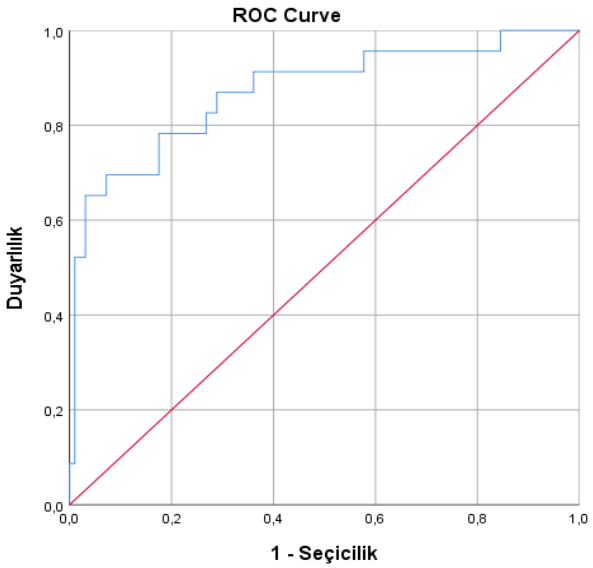
z:Mann Whitney U Test İstatistiği

Tablo 8. Gebelik Durumuna Göre 12.Gün Progesteron Değerinin Karşılaştırılması

Gebelik negatif-Gebelik pozitif gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda 12.Gün Progesteron değeri eğri altında kalan alanın (AUC=0.871) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.001). Gebelik negatif-Gebelik pozitif sınıflaması referans alınarak yapılan 12.Gün Progesteron değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 30.405 olarak tespit edilmiştir. 12.Gün Progesteron değeri için sensitivite %69.60, spesifisite %92.80 olarak hesaplanmıştır (**Tablo 9**).

Değişkenler	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
12.Gün Progesteron (birim)	0.871±0.046	0.780-0.962	30.405	**<0.001**	69.60	92.80

Tablo 9. 12.Gün Progesteron Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar



Şekil 2. 12.Gün Progesteron değişkenine ait ROC eğrisi

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda intramusküler progesterone, vajinal progesterone, oral didrogesteron ve subkutan progesterone kullanımının gebelik sonuçlarına olan etkisi araştırılmıştır. Gruplar arasında gebelik sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Luteal faz ovulasyondan bir sonraki döngüye kadar geçen süreyi kapsar ve korpus luteum oluşumu ile karakterizedir. Korpus luteumun fonksiyonu progesterone üreterek oluşabilecek potansiyel embriyonun implantasyonuna endometirumu hazırlamaktır. Emriyonun implantasyonu için endometriumun menstrual siklusta foliküler fazda östrojen, luteal fazda ise progesterone tarafından hazırlanmış olması gerekir. Luteal fazın yetersizliği implantasyonu veya gebeliğin devamını engeller. IVF sikluslarında foliküler gelişimi sağlamak için kullandığımız; GnRH agonist/antagonistleri ve yüksek doz gonadotropin uygulamasıyla, östrojen/ progesterone oranı bozulmuştur, korpus luteumun devamlılığını sağlayan LH pulsatilitesi yoktur. Oosit aspirasyonu sırasında granüloza hücreleri zarara uğramıştır. Bu faktörlerin hepsi iyatrojenik luteal faz defekti olarak sonuçlanır ve günümüz IVF sikluslarında progesterone desteği çoğu klinisyen tarafından rutin olarak uygulanmaktadır.

Van der Linden ve ark. ‘ın 20 ’de yaptığı meta analizde progesteron alan IVF tedavi sikluslarında, almayan IVF siklusları kıyaslandığında progesteron alan grupta gebelik oranları anlamlı olarak daha yüksektir [74].

Chi ve ark.’ ın 2019 ’da Çin ’de 18 IVF merkezinde gerçekleştirdiği randomize kontrollü prospektif çalışmada 527 hastaya 90 mg vajinal progesteron jel, 531 hastaya 60 mg intramusküler progesteron günde bir defa olmak üzere uygulanmıştır. Devam eden gebelik oranı vajinal jel grubunda % 48, 4, intramusküler grupta %46,3 olarak sonuçlanmıştır. Klinik gebelik oranı vajinal jel alan grupta % 52,2 intramusküler grupta %50,7 olarak sonuçlanmıştır ve iki grup arasında devam eden gebelik oranları ve klinik gebelik oranları benzer izlenmiştir [78].

Abdelhakim ve ark.’ ın 2020 ’de yaptığı metaanalizde 15 randomize kontrollü çalışmada 5656 hastanın verileri incelenmiştir. Vajinal uygulama ile intramusküler uygulama karşılaştırıldığında klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir

(p=0,06) Devam eden gebelik oranları 20. hafta ve üstüne ulaşan gebelikler olarak tanımlanmış, vajinal grup ve intramusküler grup karşılaştırıldığında yine iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0, 21) [79].

J. Smitz ve ark.' ın IVF/ gamet intrafallopian transfer/ zigot intrafallopian transfer yapılan 262 kadın hastada LFD amacıyla intramusküler ve intravajinal progesteron alan iki grubu kıyasladığı çalışmasında intravajinal progesterone alan grupta implantasyon oranı daha yüksek olup istatiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Embriyo transferinden sonra 4. Gün bakılan progesterone değeri intramusküler grupta daha yüksek izlenmesine rağmen, abortus oranı da yine intramusküler grupta anlamlı olarak daha yüksek izlendi [80]. Bu çalışmalarla intramusküler progesteron ile vajinal progesteron kullanımının gebelik sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. Intramusküler uygulama girişimsel ve ağrılı bir işlemdir. Intramusküler yolun tercih edilemediği, kanama bozukluğu olan hastalar veya kullanımda zorluk yaşayan hastalarda vajinal yol tercih edilebileceği vurgulanmıştır.

Kao'nun çalışmasında subkutan progesterone (25 mg, Prolutex) ve vajinal progesteron jel (90 mg, Crinone) alacak şekilde 65 hasta iki gruba ayrılmış, çeşitli nedenlerle örneklem grubu (protokol ihlali,transfer yapılamaması) subkutan progesterone alan grup örneklemi 16 'ya, vaginal progesterone jel alan grup örneklemi 15 'e düşmüştür. Klinik gebelik oranı subkutan progesteron grubunda % 25, vajinal progesteron alan grupta % 33 olarak sonuçlanmış, (p: 0, 699) devam eden gebelik oranı subkutan grubunda % 12, vajinal progesteron alan grupta %33 olarak sonuçlanmıştır (p: 0, 22) İki grup arasında gebelik oranları benzer olarak izlenmiştir [81].

Oral mikronize progesteron kullanımı, daha önceleri yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ancak oral mikronize progesteron karaciğer ilk geçiş etkisine uğrar ve biyoyararlanımı düşüktür [65]. Bu durum farklı bir oral ajan arayışını doğurmuştur.

Oral mikronize progesteron kullanımı ile intramusküler progesterone kullanımını kıyaslayan Licciardi ve ark.' ın çalışmasında klinik gebelik oranı intramusküler grupta % 57,9 iken oral grupta %45 olarak sonuçlandı ve embriyo başına implantasyon oranı intramusküler grupta % 40, 9 oral grupta ise % 18,1 olarak izlendi [69].

Oral didrogesteron ve vajinal mikronize progesterone kullanımının gebelik sonuçlarına etkisinin karşılaştırıldığı Chakravarty ve ark.' ın çalışmasında 430 GnRH analog long protokol IVF-ICSI hastasının 351 'micronize vajinal progesteron 200 mg günde 3 defa, 79 hasta oral didrogesterone 10 mg günde 2 defa alacak şekilde iki gruba ayrılmış ve tedavileri embriyo transfer gününden başlayarak 14 gün devam etmiştir. Canlı doğum oranı vajinal grupta yüzde 22,8 oral grupta ise yüzde 24,1 olarak sonuçlanmıştır. Abort oranları kıyaslandığında intravajinal grupta yüzde 8,3 oral grupta ise yüzde 7,6 dır. Bu sonuçlarla oral didrogesteron toleransının iyi olduğu, vajinal progesteron ile biyoyararlanımının benzer olduğu sonucuna varılmıştır [82].

Tournaye ve ark.' ın çok merkezli, çift kör, faz 3 LOTUS-1 çalışmasında, oosit toplama gününden itibaren hastalara günlük 30 mg didrogesteron, 600 mg mikronize vajinal progesteron uygulandı 12 haftada klinik gebelik oranı oral didrogesteron grubunda %37 ,6 mikronize progesterone grubunda %33,1 olarak , canlı doğum oranları ise oral didrogesteron grubunda % 34,6 mikronize vaginal progesterone grubunda ise %29,8 olarak bulunmuş.Sonuçlar istatiksel olarak benzer olarak saptanmıştır [83].

Literatürde yer alan oral didrogesteron ile mikronize vajinal progesteron kullanımını kıyasladığı Lotus II çalışmasında; çalışmaya dahil edilmek üzere yapılan 1034 hasta iki gruba ayrılmış ve oosit toplama gününden itibaren iki gruba progesterone desteği sağlanmıştır, klinik gebelik 12 haftaya kadar ulaşan gebelik olarak tanımlanmış, oral didrogesteron ve vajinal progesteron kullanımı arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca devam eden gebelik, canlı doğum, spontan abort, kongenital fetal anomali insidansı da iki grup arasında benzerdi. Bu çalışmayla didrogesteron , vajinal ve intramusküler progesterona alternatif olarak kullanılanılabileceği görülmüştür [84].

Luteal faz desteği; bizim çalışmamızdaki gibi intramusküler, vajinal, oral, subkutan yoldan yapılabildiği gibi, intramusküler hCG 'de tercih edilebilir. Luteal faz desteği amacıyla hCG kullanımının, korpus luteumu uyararak hem progesterone üretimi hem de korpus luteumdan bilinmeyen fakat implantasyona yardımcı maddlelerin uyarımını sağlayacağı progesterona üstün olacağı düşünülüyordu. Pritts ve Atwoodun 30 prospektif randomize kontrollü çalışmayı incelediği çalışmasında, i.m HCG uygulamasının,i.m progesteron ve vajinal progesterone uygulamalarına oranla daha yüksek gebelik oranı ile sonuçlanmadığı, klinik gebelik sonuçlarının benzer olduğu hatta HCG uygulamasında

OHSS 'nin daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Yüksek yan etki profili nedeniyle lutel faz desteği amacıyla kullanılmaması önerilmiştir [85].

Daya S. ve Gunby J. 'nin 2004 yılında toplam 59 çalışmayı incelediği çalışmasında ise hCG, plasebo veya tedavi almayan grup kıyaslandığında hCG alan grupta gebelik oranları anlamlı derecede plasebo veya tedavi almayan kontrol gruplarından yüksekti. Progesteron tedavisi alan grupla ise hCG tedavisi alan grup karşılaştırıldığında gebelik oranları benzer izlenirken, hCG tedavisi alan grupta OHSS oranı yine daha sık izlenmiştir [2].

Van der Linden ve ark.'ın 2015 'te gerçekleştirdiği metaanalizde 94 randomize kontrollü çalışma; IVF, IVF-ICSI siklusuna katılan 26198 hasta incelenmiştir. Progesteron ve progestron almayan kontrol grubu kıyaslandığında progestron alan grupta devam eden gebelik oranları kıyaslandığında progesteron alan grupta gebelik oranları daha yüksek izlenmiştir. Bu grupta OHSS bildirilmemiştir.(OR 1.77, %95 CI 1.09- 2.86) hCG ile plasebo grubu kıyaslandığında, hCG alan grubun canlı doğum veya gebelik oranları anlamlı olarak daha yüksekti. (OR 1.76, %95 CI 1.08- 2.86) hCG alan grupta yine OHSS oranı anlamlı olarak yüksek izlendi. (OR 4.28, %95 1.91- 9.6) Intramusküler progesteron alan grupla oral didrogesteron kullanımı kıyaslandığında ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (OR O,71, %95 CI 0,14- 3, 66) [77]. Çalışmamızda IVF sikluslarında intramusküler progesteron, vajinal progesteron, subkutan progesteron ve oral didrogesteron kullanan dört grubu birbiriyle kıyaslayarak gebelik oranları arasında bir fark olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda OHSS riskini arttırdığından dolayı hCG tedavisi uygulanmamıştır.

Çalışmamızda; gebelik oranları dört grup arasında benzer olarak izlenmiştir. Gruplar arasında gebelik durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (χ^2=0.592, p=0.898). İntramusküler Progesteron grubunda 6 birey (%20.0), Vajinal Progesteron grubunda 5 birey (%16.7), Oral Didrogesteron grubunda 5 birey (%16.7) ve Subkutan Progesteron grubunda ise 7 birey (%23.3) gebelik durumu pozitiftir.

Çalışmamızda gebelik pozitif grup ile gebelik negatif olarak ikiye ayrıldığında, 12. gün serum progesteron değerleri kıyaslandığında, gebelik negatif grubun ortalaması 19.93±58.98, gebelik pozitif grubun ortalaması ise 237.09±499.94 olduğu belirlendi. Bu sonuçlarla 12. gün serum progesteron düzeyi gebelik sonuçlarıyla anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur.(p< 0,001) Referans aldığımız Kao 'nun çalışmasında subkutan progesteron ve vajinal progesteronun gebelik oranları incelenmiştir. Subkutan progesteron kullanan grup ile vajinal progesteron kullanan grubun yaş dağılımı, AMH düzeyi, BMI grubu benzerdir. Bizim çalışmamızda da karşılaştırdığımız dört grubun yaş dağılımı, BMI değerleri, AMH düzeyi benzerdir. Kao'nun çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak OPU sonrası 9. ve 16. gün serum P4 düzeyi, 4 haftalık gebeliklerde serum P4 düzeyi kıyaslanmıştır. Subkutan progesteron ve vajinal progesteron grubunda serum P4 karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Literatürde Thombsen ve ark.' ın 2014- 2017 yılları arasında 602 hastada yaptığı çalışmada OPU gününden bir gün sonra hastalara 300 mg vajinal progesteron başlandı. Hastaların OPU günü, embriyo transfer günü (OPU 'dan 2, 3, 5 gün sonra) ve transferden 14 gün sonra serum P4 düzeyleri ölçüldü. Ayrıca OPU 'dan 14 gün sonra serum b-hCG değerleri ölçüldü. Hastalar serum p4 düzeylerine göre < 60 ng/ml, 60-100 ng/ml, 100-400 ng/ml ve > 400 ng/ml olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Erken luteal faz serum P4 aralığı 60 ng/ml- 100 ng/ml biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, canlı doğum oranları anlamlı olarak yüksek izlendi.< 60 ng/ml ve >100 ng/ml değerlerinde gebelik oranları daha düşük izlendi. Midluteal fazda yapılan ölçümlerde ise en yüksek gebelik oranları 150-250 ng/ml arasında izlenmektedir. <150 ng/ml, 250- 400 ng/ml ve >400 ng/ml düzeylerinde gebelik oranları, canlı doğum oranları düşük izlenmiştir. Bu çalışmada görülmüştür ki erken luteal faz ve mid-luteal fazdaki düşük değerler kadar yüksek değerler de canlı doğum oranını azaltmaktadır[86].

Uyanık ve ark.' ın 340 hasta ile yaptığı çalışmada GnRH agonist veya antagonist protokol uygulandı, tüm hastalara vajinal progesteron jel ile LFD yapıldı. Hastaların OPU günü, OPU sonrası 3. gün ve 5.gün serum P4 düzeyleri ölçüldü. Hastaların hepsinde OPU günü progesteronu, OPU sonrası 3. günde artış göstermiştir. Ancak bir grup hastada OPU sonrası 3. gün 'den sonra progesteron düzeyi düşüş gözlenmiştir, diğer grup hastalarda OPU sonrası 5. gün progesteron düzeyi artmaya devam etmiştir. Progesteron değerinde düşme görülen hastalarda devam eden gebelik oranları daha düşük izlenmiştir (p=0,008) [87].

Bilindiği gibi sinsityotrofoblastlar implantasyon sonrası 8.-10. günde hCG üretmeye başlar. Seçilen hasta gruplarında, gebelik pozitif hastalarda yüksek serum progesteron seviyeleri oluşturmasının ilaç, doza yada uygulama yolundan ziyade, oluşan sinsityotrofoblastlardan hCG üretimi sonucu olduğunu, endojen progesteron üretimi kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın prospektif olması ve çeşitli luteal faz desteği yollarının birlikte değerlendirilmesi güçlü yanlarıdır. Diğer taraftan süre kısıtlılığı nedeniyle klinik gebelik, abortus ve canlı doğum oranları hesaplanamamıştır.

Çalışmamız klinik pratiğimizde; ifade edilen dört şekilde yapılabilecek luteal faz desteği ile elde edilen gebelik oranları benzer olacağından, maliyet analizi ve hasta yan etki profili primer olarak göz önünde bulundurularak ilaç seçiminde klinisyenlere yardımcı olabilir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada IVF sikluslarında intramusküler progesteron, vajinal progesterone, oral didrogesteron ve subkutan progesterone kullanımının gebelik sonuçlarına etkisi prospektif bir çalışma yürütülerek her biri 30 kişi olmak üzere toplam 120 hasta ile çalışıldı.

Gruplar arasında AMH, E2, serum 3.gün P4, LH, 12.Gün Progesteron, FSH, VKİ, yaş ortalaması değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Gruplar arasında gebelik durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($\chi^2=0.592$, $p=0.898$). İntramusküler Progesteron grubunda 6 birey (%20.0), Vajinal Progesteron grubunda 5 birey (%16.7), Oral Didrogesteron grubunda 5 birey (%16.7) ve Subkutan Progesteron grubunda ise 7 birey (%23.3) gebelik durumu pozitiftir.

Gebeliği negatif olan bireylerin 12.Gün Progesteron ortalaması 19.93±58.98, gebelik pozitif olan bireylerin 12.Gün Progesteron ortalaması ise 237.09±499.94 olduğu belirlendi. Gebelik durumuna göre bireylerin 12.Gün Progesteron değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=5.524$, $p<0.001$)

Gebelik negatif-Gebelik pozitif gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda 12. Gün Progesteron değeri eğri altında kalan alanın (AUC=0.871) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Gebelik negatif-Gebelik pozitif sınıflaması referans alınarak yapılan 12.Gün Progesteron değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 30.405 olarak tespit edilmiştir. 12.Gün Progesteron değeri için sensitivite %69.60, spesifisite %92.80 olarak hesaplanmıştır.

Gebelik durumu pozitif olan hastalarda progesteron seviyesi anlamlı olarak yüksektir, bu durum başarılı implantasyon, endojen hcg ve progesteron üretimine bağlı olabilir, verilen ilaç yoluna bağlı değildir. Çalışmamızda dört verim yolunun etkisi aynı izlenmiştir.

Çalışmamız klinik pratiğimizde; ifade edilen dört şekilde yapılabilecek luteal faz desteği ile elde edilen gebelik oranları benzer olacağından, maliyet analizi ve hasta yan etki profili primer olarak göz önünde bulundurularak ilaç seçiminde klinisyenlere yardımcı olabilir.

7.KAYNAKLAR

[1] World Health Organization. Infertility prevalence estimates: 1990–2021.https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366700/9789240068315-eng.pdf adresinden, 08/08/2023

[2] Daya, S., & Gunby, J. L. (2008). WITHDRAWN: Luteal phase support in assisted reproduction cycles. The Cochrane database of systematic reviews, (3), CD004830.

[3] Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril. 1996;65(3):503-9

[4] Zegers-Hochschild, F., Nygren, K. G., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Lancaster, P., Mansour, R., Sullivan, E., & International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (2006). The ICMART glossary on ART terminology. Human reproduction (Oxford, England), 21(8), 1968–1970. https://doi.org/10.1093/humrep/del171

[5] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2004). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. RCOG Press.

[6] Solmaz Hasdemir, P. , Terzi, H. & Oruç Koltan, S. (2015). Hipogonadotropik hipogonadizm olgularına yaklaşım: infertilite tedavisi ve uzun dönem yönetim . Kocaeli Tıp Dergisi , 4 (1) , 13-18 .

[7] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS consensus workshop group. Hum Reprod 2004;19:41-47.)

[8] Sullivan, S. D., Sarrel, P. M., & Nelson, L. M. (2016). Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertility and sterility, 106(7), 1588–1599.

[9] Honoré G.M. , Holden A.E. , Schenken R.S. (1999) Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. Fertil Steril. ; 71: 785-795

[10] van Rijswijk, J., van Welie, N., Dreyer, K., Pham, C. T., Verhoeve, H. R., Hoek, A., de Bruin, J. P., Nap, A. W., van Hooff, M. H. A., Goddijn, M., Hooker, A. B., Bourdrez, P., van Dongen, A. J. C. M., van Rooij, I. A. J., van Rijnsaardt-Lukassen, H. G. M., van Golde, R. J. T., van Heteren, C. F., Pelinck, M. J., Duijn, A. E. J., Kaplan, M., … Mol, B. W. J. (2020). Tubal flushing with oil-based or water-based contrast at hysterosalpingography for infertility: long-term reproductive outcomes of a randomized trial. Fertility and sterility, 114(1), 155–162.

[11] Zeyneloglu H.B. , Arici A. ,Olive D. (1998) Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer Fertil Steril.; 70: 492-499

[12] Mukherjee T. , Copperman A.B. , McCaffrey C. , Cook C.A. , Bustillo M. , Obasaju M.F. (1999), Hydrosalpinx fluid has embryotoxic effects on murine embrogenesis: a case for prophylactic salpingectomy. Fertil Steril.; 66: 851-853

[13] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008, Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. Fertil Steril.; 90: S66-S68

[14] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2016). Uterine septum: a guideline. Fertility and sterility, 106(3), 530–540.

[15] Smikle, C., Yarrarapu, S. N. S., & Khetarpal, S. (2023). Asherman Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing.

[16] Healy Mae WU, 2016, Intrauterin adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta analysis, American Journal of Obstetrics and Gynecology Volume 215, Issue 3

[17] Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B., & Santulli, P. (2019). Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nature reviews. Endocrinology, 15(11), 666–682.

[18] Murphy, A.A. (2002), Clinical Aspects of Endometriosis. Annals of the New York Academy of Sciences, 955: 1-10

[19] Berker Bülent, Endometriozisle ilişkili infertilitenin yönetimi, TSRM Kanıta dayalı uygulama rehberi, 2016, https://www.tsrm.org.tr/pro/dosyalarimiz 29/10/2023,

[20] Sarıdoğan Ertan, Sarıdoğan Erdinç, Endometriozisli kadınlarda infertilitenin yönetimi, 2017, Turkish Journal of Reproduktive Medicine and Surgery, 56218

[21] Marrs, R. P. (1991). The use of potassium-titanyl-phosphate laser for laparoscopic removal of ovarian endometrioma. American journal of obstetrics and gynecology, 164(6), 1622-1628.

[22] Mikwar, M., MacFarlane, A. J., & Marchetti, F. (2020). Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 785, 108320.

[23] Dviri, M., Madjunkova, S., Koziarz, A., Antes, R., Abramov, R., Mashiach, J., ... & Librach, C. (2020). Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3,118 embryos derived from young egg donors. *Fertility and Sterility*, *114*(2), 293-300.

[24] Olooto, W. E., Amballi, A. A., & Banjo, T. A. (2012). A review of Female Infertility; important etiological factors and management. *J Microbiol Biotech Res*, *2*(3), 379-385.

[25] Hickman, R. A., & Gordon, C. (2011). Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. Rheumatology, 50(9), 1551-1558.

[26] Ray, A., Shah, A., Gudi, A., & Homburg, R. (2012). Unexplained infertility: an update and review of practice. Reproductive biomedicine online, 24(6), 591-602.

[27] Starosta, A., Gordon, C. E., & Hornstein, M. D. (2020). Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. Fertility research and practice, 6(1), 23

[28] Ghuman N., Ramalingam M., Male İnfertility, 2018, Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, 28 (1), 7-14

[29] Muhammad, H., Shah, A. A., Nabi, G., & Farooqi, N. (2015). Male infertility: etiological factors [a review]. Am Eurasian J Toxicol Sci, 7, 95-103.

[30] Jensen, C. F. S., Østergren, P., Dupree, J. M., Ohl, D. A., Sønksen, J., & Fode, M. (2017). Varicocele and male infertility. Nature Reviews Urology, 14(9), 523-533.

[31] Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., Mulhall, J. P., Niederberger, C., Sandlow, J. I., Sokol, R. Z., Spandorfer, S. D., Tanrikut, C., Treadwell, J. R., Oristaglio, J. T., & Zini, A. (2021). Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline, The Journal of urology, 205(1), 36–43

[32] Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Vogiatzi P, Zini A, Arafa M, Agarwal A. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. Life (Basel). 2021 Dec 9;11(12):1368. doi: 10.3390/life11121368. PMID: 34947899; PMCID: PMC8706130.

[33] Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, et al. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ed Ankara: Güneş. 1996;1287.

[34]https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-male-with-infertility?search =male%20infertility&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ type=default &display_rank=1 , 01/11/2023

[35] Dabaja, A. A., & Schlegel, P. N. (2013). Microdissection testicular sperm extraction: an update. Asian journal of andrology, 15(1), 35–39.

[36] Topçu H.O. , Evliyaoğlu Ö. , Şahin Y. , Temel İnfertilite Araştırmaları Nasıl olmalıdır? , TSRM, 2016-54252

[37] Lukaszuk, K., Kunicki, M., Liss, J., Lukaszuk, M., & Jakiel, G. (2013). Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 168(2), 173-177.

[38] Cedars, M. I. (2022). Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 107(6), 1510-1519.

[39] Shrikhande, L., Shrikhande, B., & Shrikhande, A. (2020). AMH and its clinical implications. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 70(5), 337-341.

[40] Van Rooij, I. A. J., Broekmans, F. J. M., Te Velde, E. R., Fauser, B. C. J. M., Bancsi, L. F. J. M. M., Jong, F. D., & Themmen, A. P. N. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Human reproduction, 17(12), 3065-3071.

[41] Chang, M. Y., Chiang, C. H., T'sang-T'ang Hsieh, M. D., Soong, Y. K., & Hsu, K. H. (1998). Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertility and sterility, 69(3), 505-510.

[42] Avril, D. A. L. C. D. C. (2006). Antral follicle count and oocyte quality. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 35(5P2), 42-43.

[43] McIlveen, M., Skull, J. D., & Ledger, W. L. (2007). Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. Human reproduction (Oxford, England), 22(3), 778–785

[44] Scott, R. T., Toner, J. P., Muasher, S. J., Oehninger, S., Robinson, S., & Rosenwaks, Z. (1989). Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertility and sterility, 51(4), 651-654.

[45] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertility and sterility, 103(6), e44–e50.

[46] Seifer, D. B., Lambert-Messerlian, G., Hogan, J. W., Gardiner, A. C., Blazar, A. S., & Berk, C. A. (1997). Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertility and sterility, 67(1), 110–114.

[47] Durdağ, G. D., Berker, B. (2008). Over Rezervinin Değerlendirilmesi. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology, 18(4), 254-265.

[48] (Hendriks, D. J., Mol, B. W., Bancsi, L. F., te Velde, E. R., & Broekmans, F. J. (2006). The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. Fertility and sterility, 86(4), 807–818.)

[49] Fıçıcıoğlu, C., Özcan, P. (2017). Birinci Basamak Ovülasyon İndüksiyonu: Oral Ajanlar.

[50] Dhont M, editor WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. International Congress Series; 2005: Elsevier.

[51] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. Fertility and Sterility, 100(2), 341-348.

[52] Homburg, R. (2005). Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. Human reproduction, 20(8), 2043-2051.

[53] Legro, R. S., Barnhart, H. X., Schlaff, W. D., Carr, B. R., Diamond, M. P., Carson, S. A., ... & Myers, E. R. (2007). Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine, 356(6), 551-566.

[54] Polyzos, N. P., Tzioras, S., Badawy, A. M., Valachis, A., Dritsas, C., & Mauri, D. (2009). Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. Reproductive biomedicine online, 19(4), 456-471.

[55] Sunkara SK, Kamath MS, Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 9. Art. No.: CD003357. DOI: 10.1002/14651858.CD003357.pub5. Accessed 18 October 2023

[56] Cantineau AEP, Rutten AGH, Cohlen BJ. Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination (IUI) in ovulatory women with infertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021

[57] Ekici C., Preimplantasyon Genetik Tanı. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014; 3 (2): 49-53.

[58] Kanıta dayalı uygulama rehberi, Preimlantasyon Genetik Tarama, 18 Ağustos 2008, TSRM , https://www.tsrm.org.tr/pro/dosyalarimiz , 01/11/2023

[59] Schattman ,Glenn L , Xu Kangpu; Preimplantation Genetic Testing; https://www.uptodate.com/contents/preimplantation-genetictesting?search=pgd&source =search_result&selectedTitle=2~28&usage_type=default&display_rank=2, 24.10.2023

[60] Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. Fertil Steril 2010; 94:283.

[61] Depalo, R., Jayakrishan, K., Garruti, G., Totaro, I., Panzarino, M., Giorgino, F., & Selvaggi, L. E. (2012). GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reproductive biology and endocrinology : RB&E, 10, 26.

[62] Wang, R., Lin, S., Wang, Y., Qian, W., & Zhou, L. (2017). Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. PloS one, 12(4), e0175985.

[63] Galoiu S. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Phsiology, Pathophysiology and Clinical Management, 2013.

[64] Al-Inany, H. G., Youssef, M. A., Ayeleke, R. O., Brown, J., Lam, W. S., & Broekmans, F. J. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. The Cochrane database of systematic reviews, 4(4), CD001750.

[65] Pabuccu, R., & Akar, M. E. (2005). Luteal phase support in assisted reproductive technology. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 17(3), 277-281.

[66] Noyes, R. W., Hertig, A. T., & Rock, J. (1975). Dating the endometrial biopsy. American journal of obstetrics and gynecology, 122(2), 262-263.

[67] Mesen, T. B., & Young, S. L. (2015). Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. Obstetrics and Gynecology Clinics, 42(1), 135-151.

[68] Baker, V. L., Jones, C. A., Doody, K., Foulk, R., Yee, B., Adamson, G. D., ... & Soules, M. (2014). A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. Human reproduction, 29(10), 2212-2220.

[69] Licciardi, F. L., Kwiatkowski, A., Noyes, N. L., Berkeley, A. S., Krey, L. L., & Grifo, J. A. (1999). Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. Fertility and sterility, *71*(4), 614–618.

[70]Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003;46 Suppl 1:S7-S16.

[71] Tomic, V., Tomic, J., Klaic, D. Z., Kasum, M., & Kuna, K. (2015). Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 186, 49–53.

[72] Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Papanikolaou, E. G., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C., & Griesinger, G. (2008). Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction (Oxford, England), 23(6), 1346–1354.

[73] Zhang, X. M., Lv, F., Wang, P., Huang, X. M., Liu, K. F., Pan, Y., Dong, N. J., Ji, Y. R., She, H., & Hu, R. (2015). Estrogen supplementation to progesterone as luteal phase support in patients undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. Medicine, 94(8), e459.

[74] van der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, J. A., & Metwally, M. (2015). Luteal phase support for assisted reproduction cycles. The Cochrane database of systematic reviews, 2015(7), CD009154.

[75] Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M., & Thomas, S. (2008). Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization.

[76] Ata, B., Yakin, K., Balaban, B., & Urman, B. (2008). GnRH agonist protocol administration in the luteal phase in ICSI-ET cycles stimulated with the long GnRH agonist protocol: a randomized, controlled double blind study. Human reproduction (Oxford, England), 23(3), 668–673.

[77] Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M., & Hudson, C. (2011). Comparison of "triggers" using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. Fertility and sterility, *95*(8), 2715–2717.

[78] Chi, H., Li, R., Qiao, J., Chen, X., Wang, X., Hao, G., Wu, Q., Cao, Y., Cai, L., Ye, H., Zhu, Y., Wang, S., Zhang, X., Zhang, C., Zhang, Y., Lv, Q., Sun, Y., Li, H., Huang, X., & Wang, F. (2019). Vaginal progesterone gel is non-inferior to intramuscular progesterone in efficacy with acceptable tolerability for luteal phase support: A prospective, randomized, multicenter study in China. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 237, 100–105.

[79] Abdelhakim, A. M., Abd-ElGawad, M., Hussein, R. S., & Abbas, A. M. (2020). Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 36(5), 389–397.

[80] J. Smitz, P. Devroey, B. Faguer, C. Bourgain, M. Camus, A.C. Van Steirteghem, A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement, Human Reproduction, Volume 7, Issue 2, 1 February 1992, Pages 168–175.

[81] Kao, T. C., Tu, Y. A., Yang, P. K., Huang, C. C., Yang, J. H., Chen, S. U., & Chao, K. H. (2022). Clinical use of aqueous subcutaneous progesterone compared with vaginal progesterone as luteal support in in vitro fertilization: A randomized controlled study in Taiwan. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, *61*(5), 863–867.

[82] Chakravarty, B. N., Shirazee, H. H., Dam, P., Goswami, S. K., Chatterjee, R., & Ghosh, S. (2005). Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, *97*(5), 416–420.

[83] Tournaye, H., Sukhikh, G. T., Kahler, E., & Griesinger, G. (2017). A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Human reproduction *(*Oxford, England*)*, 32(5), 1019–1027.

[84] Griesinger, G., Blockeel, C., Sukhikh, G. T., Patki, A., Dhorepatil, B., Yang, D. Z., Chen, Z. J., Kahler, E., Pexman-Fieth, C., & Tournaye, H. (2018). Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Human reproduction (Oxford, England), *33*(12), 2212–2221. [85] Pritts, E. A., & Atwood, A. K. (2002). Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Human reproduction (Oxford, England), 17(9), 2287–2299.

[86] Thomsen L.H., Kesmodel U.S. , Erb K., Bungum L., Pedersen D., Hauge B., Elbæk H.O., Povlsen B.B., Andersen C.Y., Humaidan P. (2018). The impact of luteal serum progesterone levels on live birth rates—a prospective study of 602 IVF/ICSI cycles, Human Reproduction, Volume 33, Issue 8, August 2018, Pages 1506–1516,

[87] Uyanik, E., Mumusoglu, S., Polat, M., Yarali Ozbek, I., Esteves, S. C., Humaidan, P., & Yarali, H. (2023). A drop in serum progesterone from oocyte pick-up +3 days to +5 days in fresh blastocyst transfer, using hCG-trigger and standard luteal support, is associated with lower ongoing pregnancy rates. Human reproduction (Oxford, England), 38(2), 225–236.