

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

**KONTROLLÜ OVERYAN
HİPERSTİMULASYON, ICSI-ET UYGULANAN
ZAYIF OVER YANITLI İNFERTİL
HASTALARDA MULTİDOZ GnRH
ANTAGONİSTİ İLE UZUN AGONİST
PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Tez danışmanı:
Doç. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ**

**Uzmanlık Tezi:
Dr. Aybike TAZEGÜL**

KONYA- 2007

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL VE METOD	40
BULGULAR	44
TARTIŞMA	50
SONUÇ	55
ÖZET	55
KAYNAKLAR	56

GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına karşın, çocuk sahibi olamama durumudur. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15 i infertildir.(1)

Yardımcı üreme teknikleri IUI (Intrauterin Insemination), IVF (In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer), ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI (Subzonal Insemination), TET (Tubal Embriyo Transfer) ve POST (Periyoneal Oocyte and Sperm Transfer) u içerir. Günümüze kadar tüm dünyada yaklaşık 3 milyon çocuk yardımcı üreme teknikleri kullanılarak dünyaya gelmiştir (2).

Yardımcı Üreme Tekniklerinin Tarihsel Gelişimi : İlk embriyo transferi çalışmaları 1890 larda yapılan tavşan deneyleriyle başlamıştır. 1949 dan itibaren çiftlik hayvanlarında embriyo transferi çalışmaları yapılmış, böylece hayvanların genetik potansiyellerini artırmak amaçlanmıştır. Bugün bu amaçla in vitro fertilizasyon dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Fertilizasyon için spermatozoanın önce dişi genital organlarında kapasitasyon geçirmesi gerektiği anlaşıldıktan sonra, ilk in vitro fertilizasyon, tavşanlarda yapılmıştır. 1969 ların sonlarında Edwards ve arkadaşları, insan oositleriyle ilk başarılı in vitro fertilizasyonu gerçekleştirdiklerini açıklamışlardır. İlk IVF gebeliği 1976 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen ektopik gebeliktir ve nihayet yaklaşık 20 yıl önce, 1978 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen in vitro fertilizasyon ile ilk tüp bebek, Cambridge de Loise Brown adında sağlıklı bir bebek olarak dünyaya gelmiştir. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, bunlarda uygun hastalarda kullanıma girmiştir. 1983 de Trounson ve arkadaşları tarafından ilk kez donör oosit ve dondurulmuş embriyo kullanılarak gebelik ve doğum elde edilmiş, 1984 de ilk GIFT bebeği (Asch ve arkadaşları) ve 1986 da ilk ZIFT bebeği (Devroey ve arkadaşları) dünyaya gelmiştir. SUZI tedavisiyle ilk doğum 1988 de Ng ve arkadaşları tarafından, ilk ICSI gebeliği 1992 de Palermo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (3).

Geçen 15 yılda IVF, kadınların mekanik kaynaklı infertilite nedenlerinin tedavisi için sunulmuş, fakat daha sonra açıklanamayan infertilite, erkek kaynaklı infertilite, immünolojik infertilite, endometriosis, servikal faktör kaynaklı infertilite, hatta over yetmezliği nedenli infertilitede de uygulama alanı bulmuştur. IVF tedavisi dünyanın birçok yerinde birçok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır. Stimülasyon ve monitorizasyon protokolleride artık

daha az komplikasyon içermektedir. Normal folikülogenezinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, moleküler düzeyde yapılan araştırmalar ve teknik gelişmelerle daha iyi kaliteli oosit elde edilmesi ve gebelik oranlarının artırılması mümkün olmuştur.

Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmada GnRH antagonisti multidoz tedavisi ile uzun agonist protokolü uygulanan zayıf over yanıtlı hastaların sonuçlarını karşılaştırarak, iki protokol arasında gebelik oranları açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Populasyon demografisindeki değişiklikler, biyolojik olarak daha az aktif olan ve yaşı ilerlemiş kadınların da gebe kalmaya çalışmasına yol açmaktadır. Fertilitenin yaşla beraber azaldığı gerçeğinin artık çok iyi bilinmesi nedeniyle infertil çiftler kaderlerine küsmeyip, tüm tedavi seçeneklerini denemektedirler. Özellikle tubal hasar ve erkek faktörüne bağlı infertilite tedavisinde, prognoz önemli ölçüde iyileşmiştir.

- Kadınlarda eğitim ve kariyere yönelik çalışma isteğinin artması
- Geç yapılan evlilikler ve boşanma sıklığının artması
- Kontrasepsiyon teknikleri ve aile planlaması servislerinin gelişmesi
- Çocuk doğurma yaşının artması
- Aile biriminin giderek küçülmesi

-İnfertiliteye neden olabilen cinsel yolla bulaşan hastalıkların sıklığının artması, fertilitenin populasyonlar genelinde azalmasına yol açmıştır.

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar infertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır (4). Ancak, ileri kadın yaşının over rezervi üzerindeki olumsuz etkisinin dışında , çocuğu olan kadınların tekrar gebe kalmak istememesi, yaşla beraber cinsel istek ve cinsel ilişki sıklığının azalması ve de fertilitayı etkileyen hastalıkların (myom, endometriozis, pelvik enfeksiyon) sıklığının yaşla beraber artması, kadın fertilitésinin azalmasına ayrıca katkıda bulunmaktadır.

Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyesindedir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesi, 32 yaşından sonra ivme kazanır. 40 yaşından sonra bu azalma iyice hızlanmıştır:

- 25-29 yaşlarında, fertilité %4-8 oranında
- 30-34 yaşlarında, fertilité %15-19 oranında
- 35-39 yaşlarında, fertilité %26-46 oranında -40-45 yaşlarında, fertilité %95 oranında azalır.

Son 15 yılda , "tüm yaş gruplarında elde edilen gebelik oranları" artmış da olsa Asiste Reprodüktif Teknoloji Cemiyeti ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 1989'dan beri

topladığı veriler doğrultusunda, "yaş"ın, ART başarısını etkileyen tek ve en önemli neden olduğu bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe, elde edilen oosit ve embryo sayısı azalır, embryo fragmantasyon oranı artar ve implantasyon oranı azalır (5,6). Dikkat çeken diğer bir nokta ise, yaş ilerledikçe gebelik kayıplarının da artmasıdır. 2000 yılında yapılan IVF sonuçlarının incelendiği bir çalışmada (7);

<35 yaşta spontan abortus oranının <%20

40 yaşta spontan abortus oranının %30

>44 yaşta spontan abortus oranının >%60 olduğu bildirilmiştir.

Yaş faktörü (özellikle >35 yaş), infertilite üzerine bağımsız olarak çok etkilidir. Bunun dışında;

-1 yıl veya daha uzun süreli korunmasız ilişkiye giren ve gebe kalmayan çiftler, -
Yaştan bağımsız olarak , infertilite süresi uzun olan çiftler,

-Düzensiz ya da az sıklıkta adet gören kadınlar,

-Pelvik enfeksiyon ya da endometriozis hikayesi olan kadınlar,

-Semen analizi bozukluğu bilinen ya da şüphelenilen erkek hastalar infertilite değerlendirmesine alınmalıdır.

İnfertil çift değerlendirilirken normal doğurganlık hakkında çifti bilgilendirmek gerekir. Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığına ise fekundite denir. Fekundabilite fertilite potansiyeline sayısal baz oluşturması nedeni ile değerli ve bilimsel bir kavramdır. Ayrıca çeşitli fertilite tedavilerinin yeterliliğinin sayısal olarak tahmin edilebilmesini ve optimal tedavinin planlanmasını sağlar. Siklus fekunditesi insanlarda %20 civarındadır. Gebelik oranları ise; ilk 3 ayda %57, ilk 6 ayda %72, ilk 1 yıl %85, 2. yıl %93' tür.

Toplumda sağlıklı çiftlerin %10-15 inde infertilite problemi bulunmaktadır (8). Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa, primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuşsa, sekonder infertilite denir. İnfertil çiftlerde spontan gebelik olasılığı da vardır. Bir yıllık infertilitesi olan çiftlerin yaklaşık yarısında takip eden bir yıl içinde spontan gebelik oluşur (1). Birinci yılın sonunda sağlıklı çiftlerin %85-90' nda gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, üretken çağdaki çiftlerin %10-15 inde görülür (9). Ancak, 30 lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25 e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı olur (10,16).

Yardımcı üreme tekniği (YÜT) uygulanacak hastalarda kontrollü over hiperstimulasyonu (KOH) ile multiple folliküllerin gelişimi, bunun sonucunda da fazla sayıda oosit ve embriyonun elde edilebilmesi ile YÜT başarısını arttırmak amaçlanmıştır. Ne var ki, KOH uygulanan siklularda %20 'lere varan prematür LH pikinin oluşmasının gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Pituitör bez gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörleri üzerinde desensitizasyon sağlanarak, endojen luteinizan hormon (LH) artışının engellenebileceğinin bulunması ile gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının kullanıma girmesi, prematür LH piki oluşumunu %2 lere düşürmüş ve böylece gebelik oranlarını artırmıştır (10). Günümüzde gonadotropinlerle beraber GnRH agonistlerinin kullanımı en sık uygulanan tedavi protokolleridir. Agonist tedavi protokolleri arasında en sık tercih edileni uzun protokoldür (Long protokol).

Ancak bu tedavi protokolü 2-3 haftalık bir desensitizasyon süresi gerektirdiğinden tedavi süresi, ihtiyaç duyulan gonadotropin miktarı ve overyan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riski artmıştır. Hastalarda desensitizasyon periodunda sıcak basması, baş ağrıları, kanama ve vajinal kuruluk gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle GnRH zincirinde aminoasitlerin multiple noktalarda başka moleküllerle yer değiştirmesi ile elde edilen ve reseptöre yüksek afinite ile bağlanıp endojen gonadotropin salınımını engelleyen GnRH antagonistlerinden beklenti oldukça fazla olmuş, olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile agonistlerin yerini alabilecekleri düşünülmüştür. İlk flare up etkisinin olmaması, uzun desensitizasyon süresi gerektirmemesi ve böylece östrojen eksikliği semptomları yaşanmaması, kısa sürede yeterli LH baskılaması sağlaması, etkisinin doza bağımlı olması ve antagonist etkinin GnRH ya da agonisti ile hızlıca geri döndürülebilmesi antagonistleri agonistlere üstün kılan özellikleridir (11,12). Ayrıca yapılan çalışmaların sonuçları tedavi süresinin ve kullanılan gonadotropin dozunun antagonist protokolde daha az olduğu yönündedir (12,13). Yapılmakta olan ve yapılacak çalışmalarla antagonist tedavisinin agonist protokolü kadar gebelik sonuçları açısından etkili olduğu gösterilebilirse, antagonistler bu avantajlı etkileri ile klinik kullanıma daha sık girebilecektir.

Çalışmamızda GnRH antagonisti multidoz tedavisi ile uzun agonist protokolü uygulanan zayıf over yanıtı hastaların sonuçlarını karşılaştırarak, iki protokol arasında gebelik oranları açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Anamnez:

-Yaş: Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir ve anöploidi oranı artar. Fekondabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (15).

-İnfertilitenin süresi: Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi majör bir faktördür. Bu hastalarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun olabilir.

-Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması: Daha önce termde gebeliği olanların genital organlarının intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini gösterebilir. Düşük, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın infertilitesinde rol oynayabilir.

-Menstrasyon düzeni ve son adet tarihi: Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.

- Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikayetlerin sorgulanması

-Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması: Kadın partnerin sigara içiciliği fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir (16).

-Geçirilmiş operasyon varlığı: Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlar, enfeksiyonlar gibi birçok problem tedavi ve sonuçlarını etkileyebilir.

-Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması: Tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

Fizik muayene:

-Tiroid muayenesi, galaktorenin ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir.

Jinekolojik muayene:

-Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar

-Servikal kateterizasyon: Servikal osların açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin belirlenmesini sağlar

-Pap smear alınması

-Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması

Ultrasonografi:

-Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu; myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, antral folliküller, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

Laboratuvar incelemeleri:

-Hormonal testler; Folikül stimulan hormon (FSH), LH, östrodiol (E2), prolaktin, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH- progesteron, DHEA-S, androstenedion, antimüllerian hormon (AMH)

- Serolojik testler: Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM)

-Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı

-Endometrial biyopsi: Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır.

-Histerosalpingografi: İntrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler , tubal pasaj ve konjenital anomalilerin değerlendirmesinde kullanılır. Septat uterus, fertil ve infertil kadınlarda eşit oranda (%1) görülmektedir, ancak tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda daha fazladır (%3.5). En sık görülen ve infertilite ile en fazla ilişkisi olan konjenital malformasyondur. Septal kan akımının bozukluğu, implantasyona uygun bir alan olmaması embriyo gelişimini olumsuz etkilerken, relatif servikal yetersizliğin de bu duruma eşlik etmesi infertilite ile ilişkisini açıklamaktadır.

-Laparoskopi ve histeroskopi: HSG normal olan kadınların %20 sinde laparoskopide tuba peritoneal bir hastalık bulunur. Geçirilmiş salpenjit, endometriozis, tüberküloz peritoniti laparoskopik incelemede tesbit edilebilir. Diagnostik histeroskopinin kullanımıyla birlikte intrauterin adezyonların, uterin malformasyonların ve submüköz myomların görülme sıklığı artmıştır.(14,15)

-Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak infertilite kliniklerindeki ekibin bir bireyi olması gereken ürologlar tarafından yapılmalıdır. Erkek faktörünün varlığını belirlemek için gerekli değerlendirme öykü, fizik muayene, başlangıçtaki laboratuvar inceleme (spermiyogram, kan grubu, Hbs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y delesyonu, kistik fibrozis delesyonu) ve diğer invaziv girişimleri içerir.

İnfertilite tedavisinde tedavi şeklinin belirlenmesi ve başarı şansının önceden belirlenebilmesi için gamet hücrelerinin elde edildiği over ve testis kapasitelerinin tedavi öncesi belirlenmesi gereklidir

Over Rezervinin Değerlendirilmesi:

Over rezervi, overde bulunan mevcut havuzdan, spontan yada indüksiyon ile fertilize olabilme kapasitesinde oosit üretebilme kabiliyetidir. Günümüze kadar gelen yayınlarda belirtilen ve over rezervini değerlendirmede kullanılan geleneksel parametreler yaş, bazal FSH ve E2 düzeyleri, vücut kitle indeksidir. Scoott ve Hofmann, GnRH agonist testi ile ilk kez Navot ve arkadaşlarının tanımladığı klomifen sitrat testi üzerinde çalışmışlardır (2).

. Menstrasyonun 2. veya 3. gününde alınan bazal hormon değerleri:

-FSH: 3. gün FSH değeri ve FSH/LH oranı arttıkça, tepe estradiol seviyesi, toplanılan oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum sayısı azalır (17-18). (3.gün FSH > 10-15 IU/L, anormal kabul edilen değerdir.) Erken folliküler faz FSH seviyesi 2-5 mIU/ml arasında dalgalanma gösterir.Düşük FSH değerlerinde daha az dalgalanmalar görülür. Yüksek dalgalanma hızı gösteren sikluslarda oositler daha fragildir, immatür oositten matür tipe geçiş çok hızlıdır. Over cevabı azaldıkça FSH nın kan düzeyi artar. FSH 'daki artış yaşlanan folliküllerin azalan kalite ve kapasitesini gösterir. FSH nın 10'un üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overin verdiği cevap azalmaktadır.

-E2: Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. Üçüncü gün E2 > 80 pg/ml olarak ölçülmesi, fekundabilitenin azaldığını ifade eder. Serum E2

seviyesindeki erken artışlar, folikülün erken gelişimini ve dominant folikülün erken seçimini gösterir. Erken E2 artışının yanıtıcı tarafı, FSH artışını maskeleyerek aslında düşük olan overyan cevabı yüksek olarak göstermesidir. Dolayısıyla, E2 ve FSH'nin beraber değerlendirilmesi yalancı negatifliği azaltır. Hem FSH hem E2'nin arttığı durumlarda, overin stimülasyona verdiği cevap çok zayıftır. Ayrıca, kontrollü over stimülasyonunda insan korionik gonadotropini (hCG) günü E2 değerinin 800 pg/ml'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır.

-İnhibin-B: Granuloza hücrelerinden salgılanır, FSH salınımını inhibe eder.45 pg/ml ve altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, siklus iptali riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

-Antimüllerian Hormon: Foliküler hormon yapımında etkili, inhibin ve aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör-B ailesinden bir glikoproteindir. Hayvanlardaki çalışmalar AMH'nun aromataz aktivitesini, granuloza hücrelerinde FSH'ın stimüle ettiği LH reseptör sayısını azalttığını göstermiştir. Teka hücrelerinde testesteron yapımını azaltır. AMH'nun büyüme sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığı gösterilmiştir. Ovaryen aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır Puberta sonrası, menstrüel siklus başladığında, sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tesbit edilemez. Siklüsün 2. gününde bakılan serum anti-Müllerian hormon seviyeleri yol göstericidir. Seifer ve ark. 2002 de yayınlanmış çalışmalarında ortalama serum AMH seviyelerini , 6 nın altında follikül gelişen hastalarda 1ng/ml, 11 in üzerinde follikül gelişen hastalarında 2.5 ng/ml olarak bulmuştur. Humaidan ve ark (2005) zayıf over yanıtı olan hastalarda ortalama serum AMH seviyesini 0.96 ng/ml olarak bulmuştur.

-Klomifen sitrat challenge testi: Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bu ölçümlerde laboratuvar sınırlarını aşan bir değer bulunmuşsa test pozitif olarak değerlendirilir. Bu sınır genellikle 10-12 mIU/ml'dir.(15,19) Klomifen uygulamasının ardından, normal cevap olarak, gonadotropin seviyelerinde artış beklenmektedir. Genç fertil kadında (<35 yaş) LH, FSH tan daha fazla artarken, düşük overyan rezervi olan kadınlarda FSH, LH tan daha fazla artar. Bu farklılığın mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak yaşlanan kadınlardaki küçük foliküllerin daha az inhibin-B ve östradiol ürettiği ve bu nedenle klomifenin indüklediği hipofizer FSH salınımı üzerine daha az negatif feedback inhibisyonu oluşturduğu öne sürülmüştür. Başarılı gebelik oranları 3. ve 10. gün FSH seviyeleri ile ters orantılıdır.

-GnRH analogu stimülasyon testi (GAST): Menstruasyonun 2. veya 3. günü verilen

GnRH analoguna cevaben E2'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (15).

-Ekzojen follikül stimülan hormon rezerv testi (EFORT): 3. gün FSH ve E2 değerleri ölçülür, 300 IU FSH uygulanır, 48 saat sonra tekrar E2 llr. E2 değerinde %20 ve üzerinde artış, cevabın iyi olduğunu gösterir.

-Ultrasonografik lmler: Antral folikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü toplam E2 değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral folikül sayısına göre yapılan derecelendirme, tedavi şeması ve ilaç dozlarını belirlemede yardımcıdır (15,20). Buna göre:

Grade I overler ; 4 ve altında antral folikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.

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

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

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

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi folikül ve oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (20).

-nceki tedavilere verilen cevap

Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi:

yk ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etyoloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Semen rneği 2-3 günlük abstinens süresi sonunda tercihen masturbasyon yöntemi ile alınır. İlk sperm rneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz; aksi takdirde 15 gün sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (14).

Semen değerlendirmesinde Dünya Sağlık rgt (WHO) nn önerdiği referans değerler şunlardır (14,21):

-hacim: 2 ml veya daha fazla

- pH: 7,2 ya da daha fazlası

-sperm konsantrasyonu: 20x10⁶ spermatozoa/ml ya da daha fazlası

-total sperm sayısı: 40x10⁶ spermatozoa/ejakülat veya daha fazlası

-hareketlilik: ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde %50 veya daha fazlası hareketli (grade a+b) veya %25 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip (grade a) ise normal

-morfoloji: %30'tan fazlası normal morfolojide (kruger kriterlerine göre >%14)

-vitalite: %75 veya daha fazlası canlı

-lökosit sayısı: 1×10^6 'dan daha az

-immunobead testi: motil spermatozoaların %50'den azı immuntaneciklere bağlı -
MAR testi: motil spermatozoaların %50'den azında partiküller yapışık.

Bu referans değerlerinden farkları tanımlamak için kullanılan terminoloji herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez:

-normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat

- oligozoospermi: Referans değerlerden düşük sperm konsantrasyonu

- asthenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer

- teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer

- oligoasthenoteratozoospermi: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder

- azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması

- aspermi: Hiç ejakülat elde edilememesi

Erkek faktörü dışında sperm ve mukus ilişkisi de incelenmelidir.Östrojen, servikal mukus salınımını artırır ve viskozitesini azaltır, servikal mukus berraklaşır sperm geçişine izin verir. Progesteron ise viskositeyi artırır. Post-coital test (sims-huhner) testi ile servikal faktör infertilitesi taranabilir.

İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm üretimi, reproduktif traktusta gametlerin bir araya gelebilmesi, oluşan embriyonun uterin kaviteye ulaşip endometriuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamalardaki bozukluklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. İnfertil çiftlerdeki reproduktif hastalıkların dağılımı bilimsel verilerden ziyade gözlemlere ve hastalıklar hakkındaki varsayımlara dayanmaktadır. WHO'nun standart tanısal protokolleri kullanarak oluşturduğu verilere göre infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörü; %30'unda erkek faktörü, %35'inde her iki faktör birden bulunmuş, %5'inde neden belirlenememiştir, %15'i gözlem sırasında gebe kalmıştır (8).

Fekondabiliteyi etkileyen durumlar 5 ana başlık altında toplanabilir:

-Sağlıklı oosit üretimindeki anormallikler

-Sperm, oosit ya da embriyonun transportunu engelleyen reproduktif sistem anormallikleri

-İmplantasyon aşamasındaki anormallikler (erken embriyonel gelişim ve embriyo-endometrium etkileşimi)

-Diğer nedenler (immünolojik, genetik nedenler ve açıklanamayan infertilite)

-Sperm üretimindeki anormallikler

I-Oosit üretimindeki anormallikler

Kadın infertilitesinin en sık nedeni olup (%27) oosit üretimi ile ilgili en sık rastlanılan durumlar anovülasyon, oligoovülasyon ve over foliküllerinin yaşlanmasıdır. Normal bir sperm, kadın genital sisteminde 3-5 gün kalabilir ve bu süre içinde oositi fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12-24 saattir (22).Ovulasyon ile birlikte fertilité azalır ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik bir takım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır.

-Hikaye: Düzenli aylık mensturasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovülatuardır.

-Bazal vücut ısı ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısı ovülasyondan önce 36,5 °C'dan az olup, normal luteal fazda 36,5 °C nin üzerine çıkar ve ısı artışı 10 gün sürer. Vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/ml olduğunda gerçekleşir .Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,4-0,8 °C artış izlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovülasyonla ilintilidir.

-Mid luteal progesteron ölçümü: - Foliküler fazda genelde <1 ng/ml'dir. Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/ml olur. Bu artış ovulasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder ve menstruasyondan hemen önce azalmaya başlar. 3ng/ml üzerindeki değerler ovulasyon olduğunun göstergesidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstruasyondan bir hafta öncesidir. Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir. Ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında alınan üç ölçümün toplamının 30 ng /mi olması ya da tek bir ölçümün 10 ng/ ml olması luteal faz eksikliğinin olmadığını göstergesidir (23). Mid luteal fazda 10 ng/ml olan progesteron

seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24 günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir (16).

-USG: Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovülasyonun olduğunu göstermektedir.

-LH: LH tırmanışı, 48-50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Saat 16 ve 22 arasında yapılması önerilir çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür (24,25,26).

-Östron-3-glukuronidin seri ölçümleri dominant folikülün büyümesinin göstergesidir.

-Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir, anovuluar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir ; ayrıca luteal faz progesteronun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır (8).

İnfertil kadınlarda, luteal faz eksikliğinin görülme prevalansı %5-10 civarında olup, bu oran tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksektir. GnRH pulse frekansını ve kısa hipofizer cevabı bozan ekstresek veya intrensek birçok faktör, luteal faz defektine neden olabilir (Örn: endokrinopatiler, östrojen klirensinin azalması, SHBG seviyeleri, vs.). Histolojik tarih ve endometrial örnekleme tarihleri arasındaki fark <2 gün ise, corpus luteum fonksiyonları normaldir. Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasında >2 gün fark varsa luteal faz yetmezliğinden bahsedilebilir. Örnekleme, premenstruel dönemde yapılmalıdır (27,28). Luteal faz yetmezliği en az iki örnekleme ile teyid edilmelidir, çünkü normal ovule olan kadınlarda da sporadik olarak luteal faz defekti gerçekleşebilir.

Anovülasyon ve infertilite ile giden hastalıkların en sık görülenleri şunlardır:

WHO I hipogonadotropik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, boş sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali vb.)

WHO II östrojenik ovuluar disfonksiyon [Polikistik over sendromu (PCOS)]

WHO III hipergonadotropik hipogonadizm (over yetmezliği)

Vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin

ölçümü anovulasyonun spesifik nedenini anlamaya yönelik tetkiklerdir. Anovulatuvar hastalıkların tedavisi ile normal çiftlerin fekunditesine yakın sonuçlar alınabilir (0,15-0,25) (8).

Tedavi Seçenekleri :

-Vücut ağırlığının kontrolü: VKİ 27 kg/m²'den büyük olan hastalarda 20-24,9 kg/m² olan kadınlara göre anovulatuvar infertilite riski 3,1 kat daha fazladır. Yine BMI 17 kg/m² den az olanlarda bu risk 1,6 olarak tespit edilmiştir (29).

-Klomifen sitrat: ilk olarak 1956'da sentezlenen klomifen non-steroid trifeniletillen derivesi olup, östrojen agonisti-antagonisti etkisi olan selektif östrojen reseptörü modülatörü sınıfından bir ilaçtır. Yarılanma ömrü 5 gündür. Hipotalamik östrojen reseptörlerine bağlanıp hipoöstrojenik durum yaratarak FSH ve LH salgılanmasını artırır. Klomifenin ovülasyonu gerçekleştirebilmesi için hipotalamus-pituiter-overyan aksın intakt olması gerekir. Ayrıca pitüiter bez, over, serviks ve endometrium üzerinde de etkileri mevcuttur. Hipoöstrojenik kadınlarda endometrial atrofiye yol açarak implantasyonu olumsuz etkiler ve östrojenin oluşturduğu servikal mukus miktar ve kalitesini düşürür (30). Klomifen daha çok gonadotropin miktarı nispeten normal ve belirgin derecede endojen östrojen üretimi olan WHO grup II hastalarında etkilidir. Ovülasyonun 3,4 ya da 5. gününden başlayarak 50-100 mg 5 gün boyunca kullanılır. WHO grup II hastalarında tedavi edilmediğinde 0 olan fekondabilite ilk 3-6 siklustan sonra 0,08-0,25 e yükselir. İlk altı siklustan sonra başarısız olduğunda başarısızlık nedenleri değerlendirilerek gonadotropin tedavisi gibi başka bir tedaviye geçilmelidir (8).

Klomifen sitrat ve diğer hormon adjuvanları:

a) Klomifen+glukokortikoid : WHO grup II ve DHEAS seviyesi 2 ug/ml'den fazla olan hastalarda klomifen tedavisine ek olarak glukokortikoid (dexametazon 0,5 mg/gün) verilmesiyle daha yüksek oranda ovulasyon ve konsepsiyon elde edilmiştir (8,31).

b) Klomifen+östrojen: Klomifenin serviks ve endometrial büyüme üzerindeki antiöstrojenik etkilerini düzeltmek için 8. günden LH artışına kadar 0,1 mg günlük vajinal östrodiol ve ovülasyondan 3 gün sonra başlatılan 90 mg günlük progesteron jelle endometriumun fazla uyumluluğunun arttığı belirtilmektedir (8).

c) Klomifen+gonadotropinler: Standart doz klomifene cevap vermeyen olgularda gonadotropinlerin eklenmesi kullanılan gonadotropin dozunu azaltır (32). Bu tedavide 100-200 mg klomifen 5 gün verilir , ardından FSH enjeksiyonlarına geçilir.

d) Klomifen+metformin: PCOS lu hastalarda görülen hiperinsülinemide artmış insülin seviyesi SHBG üretimini azaltır ve LH'la beraber tekal androjen üretimini artırır. Bu durum %20 oranında görülen klomifen-rezistansı ile koreledir. Yapılan çalışmalarda metforminle en az üç ay hazırlanan hastalarda verilen klomifen tedavisi ile ovülasyon ve gebelik oranlarında artış elde edildiği görülmüştür (%46,7 ve %16,7 sırası ile) (31,34).

-Aromataz inhibitörleri: Letrazol 2,5 mg/gün 3-7. günler arasında kullanımının ovülasyonu indüklediği iddia edilmiştir. PCOS lu hastalarda bu tedavi ile ovülasyon hızı %75 ve siklus başına gebelik oranı %25 olarak bulunmuştur (35)

Gonadotropinler:

Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu için endikasyonlar şunlardır

-WHO grup I hastalar

-PCOS lu ve klomifen indüksiyonu başarısız olan hastalar

-Nedeni bilinmeyen infertilitede ampirik tedavi ve erken evre endometriozisli hastalar Gonadotropin tedavisi ile gözlenen fekundabilite kadının yaşına ve anovülasyonun nedenine bağlıdır. Belirgin FSH ve LH seviyesine sahip primer over yetmezliği olan hastalarda bu tedavi önerilmez (8).

Tedaviye, progesteron ile gerçekleştirilmiş adet kanamasının 2. veya 3. günlerinde (vakaların çoğunu WHO grup I hastalar oluşturur) 75-150 IU/gün ile başlanır ve 6-7 gün devam edilir. Östrodiol seviyesi yetersiz cevabı gösteriyorsa (hedeflenen seviye: 500-1500 pg/ml) FSH ya da LH/FSH dozu 150 IU/gün'e çıkılır. USG ile saptanan dominant folikül 18 mm'ye ulaştığında ovülasyon indüksiyonu için 10000 IU hCG uygulanır ve 36 saat sonra ovülasyonun olması beklenir (8,15). PCOS lu hastalarda ise standart tedaviden ziyade kronik ve düşük doz FSH ile step-up, step-down ya da ardışık step-up, step-down modifiye protokolleri kullanılarak daha yüksek oranlarda gebelik (%24 e karşı %40) ve daha sık monofoliküler gelişme (%27 ye karşı %74) sağlanabilir (8,36). Bu protokollerin hangisinin daha etkin olduğuna yönelik yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar alınmıştır (37,38). Bu hastalarda rekombinant insan FSH (r-hFSH) 1, üriner FSH (u-FSH) a göre daha etkin bulunmuştur (36). PCOS lulara ovülasyon indüksiyonunda tek doz hCG kullanılması ya da >16 mm 2'den fazla veya >14 mm 4'ten fazla folikül olmamasının sağlanması ile OHSS ve çoğul gebelik riski azaltılabilmektedir (9). Gonadotropinlerle de gebelik elde edilemeyen PCOS lulara IVF yararlı olabilir.

Ovülasyon induksiyonunda r-FSH ile beraber rekombinan insan LH (r-hLH) ının da kullanımı araştırma konusu olmuştur. Genel olarak LH seviyesi azsa tekal androstenedion ve dolayısı ile östrojen üretimi az olur. Bu da normal endometrial gelişimi engeller. Klinik pratikte ise az sayıda kadının r-LH a gereksinim duymaktadır. WHO grup I anovulasyonlu hastalarda bazal serum seviyesi 1,2 mIU/ml'den az olduğundan r-LH eklenmesi ile tedavinin etkinliği artabilir gibi görülmektedir (8).

a) Gonadotropinler+metformin: FSH ve metforminin beraber kullanılması ile daha kontrollü foliküler gelişim elde edilebilmiştir. Buna göre tek başına FSH'a göre daha az sayıda dominant folikül elde edildiği (2,4 e karşı 4,5), tepe östrojen konsantrasyonunun daha az olduğu (1,6 ya karşı 2,6 ve siklus iptal oranının daha az olduğu (%0 a karşı %32) görülmüştür (31).

b) Gonadotropinler+GnRH analogları: r-FSH ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistinin (GnRH-a) birlikte kullanılması ile siklus başına gebelik oranlarının daha iyi (%0 a karşı %33) ve spontan abortus oranının daha az olduğu sonuçlarına varılmıştır (39).

c) Gonadotropiler+aromataz inhibitörleri: Letrazolün kullanılan gonadotropin dozunu azalttığı gösterilmiştir (32).

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH): WHO grup I anovulasyonlu hastalarda GnRH'ın pulsatil olarak verilmesi (75-100 ng/kg/pulse her 90 dakikada) ovülasyonu indükleyebilir. Bu yolla pituiter feedback korunduğundan çoğul gebelik riski daha azdır. Gonadotropinlerle benzer ovülasyon ve gebelik oranına sahiptir (8).

II-Anatomik faktörler

Tubal faktör: İnfertil çiftlerin yaklaşık %20 sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan IUD kullanımı, C.trachomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok HSG ve laparoskopi yapılır. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekondabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kataterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır.

Laparoskopi ile ayrıca endometriozis tespit edilebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisi yapılabilir. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20 si ektopik gebeliktir (1). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik oranı %21 bulunmuştur (33).

Servikal faktör infertilitesi: Normal servikste salgılanan mukus sperm geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Ancak normal ve anormal sonuçların tahminsel değerinin az olması bu testle ilgili problem oluşturmaktadır (14). Endometriozis: İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21-47 ye karşı %5). Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur (16,40). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (14).

Uterin leiomyomata: Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık bir çalışmada transfer başına gebelik oranı %22 ve düşük oranı %36 olarak bulunmuştur. Mekanik nedenli infertiliteye sahip kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile %25 ve %25 tir. Arada anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada HSG ile myomlu hastalar normal ve anormal uterin kaviteli olmak üzere iki gruba ayrıldığında; normal kaviteli olanlarda embriyo transferi başına gebelik oranı %30, anormal kavitelilerde %9 olarak bulunmuştur (8).

III-İmmunolojik faktörler: İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45 e karşın %1-4) (14).

Genetik nedenler: Turner sendromu, x kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilite ve fekundabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır (14).

Açıklanamayan infertilite: İnfertilite değerlendirmesinde spesifik neden tespit edilemeyen duruma açıklanamayan infertilite denir. İnfertil çiftlerin %10-30' unda infertilite nedeni açıklanamaz. Bu hastalar, normal semen ve normal ovuluar fonksiyona sahip, normal uterus yapısı ve bilateral tubal açıklığı olan hastalardır. Bu hastalarda siklus fekunditesi %2-4 tür. (Ortalama siklus fekundabilitesi normalde %20-25). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir (41).

Bu hastaların tedavi edilmediği takdirde 3 yıl içinde gebe kalma oranı %30'dur. Açıklanamayan infertil hastalar IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embriyo klivaj hızı göstermişlerdir. Bu durum açıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm fonksiyon anomalilerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak tespit edilmiştir (14,33).

İnfertilite nedenlerini anlamaya çalışırken, öncelikle reproduktif yaşlanma fizyolojisini bilmek özellikle önemlidir. Fetal hayatta germ hücreleri mitoz ile bölünerek, 16-20. gebelik haftasında, 6-7 milyon oogoniayı oluşturur. Bu haftadan sonra germ hücre popülasyonu gen düzeyinde apoptozis ile gittikçe azalır. 1. mayoz bölünmeden sonra germ hücre sayısı, doğumda 1-2 milyon olup, pubertede 300 -500 bin civarındadır. 35-40 yıllık reproduktif hayat boyunca sadece 400-500 oosit ovule olur. Geri kalan oositler ise atreziye uğrar. Reproduktif dönem boyunca, 37-38 yaşına kadar, folikül sayısında azalma oranı sabittir ancak bu olay menapozdan 10-15 yıl önce ivme kazanır. Menapozda, overde yaklaşık 1000 folikül kalmıştır. Yapılan gözlemler, menapozun yaştan bağımsız olarak, folikül sayısı belli bir seviyenin altına düştüğünde (<1000) gerçekleştiğini göstermektedir. Genetik özelliklere bağlı olarak over dokusunu bozan hastalıklar, overin çıkarılmasına neden olan hastalıklar , konjenital olarak folikül sayısının az olması ya da rezervin hızlıca azalmasına neden olan durumlar da vardır. Erken menapoz ve prematür over yetmezliğinin genetik özelliklerinin benzer olduğu ve gerek anne gerekse baba tarafından dominant kalıtıldığı bildirilmiştir.

Overyan stimülasyona zayıf cevap veren hastaların, ivmelenmiş rezerv azalması ile fertilitenin tamamen kaybolması arasındaki geçiş döneminde olan hastalar olduğu düşünülmektedir. Foliküler azalmanın başladığı dönemde, henüz menstruel düzensizlikler oluşmadan önce, FSH seviyesi artmaya başlar. LH konsantrasyonu ise değişmez. Bu monotropik yükselişin nedeni, foliküllerdeki azalmaya bağlı overyan hormonların ve inhibin-B'nin azalması ve hipofizer FSH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun yeterince gerçekleşmemesi ile açıklanabilir. FSH konsantrasyonundaki artışla birlikte hatta biraz daha önce dolaşımda foliküler faz inhibin-B seviyeleri azalmaktadır (42-43). Daha sonra luteal faz inhibin-A seviyeleri düşer. İki inhibin de selektif olarak hipofizer FSH salınımını inhibe eden peptidler olduğundan folikül havuzundan salınan inhibin azaldıkça, özellikle erken foliküler fazda, FSH konsantrasyonu artar. İnhibin üretimindeki azalma, azalan folikül sayısını veya kalan foliküllerin azalan fonksiyonel kapasitesini gösterir. Hipofizer FSH salınımını tetikleyen aktivinler, ovarian rezerv üzerine etkili diğer peptidlerdir. Activin-A'nın

yaşı ilerleyen kadınlarda arttığı gösterilmiştir. Ancak menopozda, artan FSH seviyeleri üzerine ne derece etkili olduğu bilinmemektedir (44,45,46). Overyan steroid hormonların ise rezerv üzerine herhangi bir etkisi yoktur. FSH konsantrasyonundaki artış, estradiol seviyeleri düşmeden çok önceki senelerde gerçekleşir ve yaşlanan kadınlarda foliküler faz E2 seviyesi, genç kadınlarla aynı, hatta daha yüksektir. Luteal faz progesteron düzeyleri de yaşlı ve genç hastalarda aşağı yukarı benzerdir. Yaş ve FSH seviyesi arttıkça ,foliküler faz kısalmır, LH seviyesi ve luteal faz süresi ise değişmez. Sikluslar düzenli olsa da , siklus uzunluğu ve siklus variabilitesi azalmıştır (47). FSH arttıkça ve foliküler faz kısaldıkça E2 seviyeleri daha erken artmaya başlar. FSH artışı foliküler gelişimin daha hızlı ve erken olmasına neden olur. Folikülün erkenden iyi gelişmesi ve dominant folikülün erken seçimi, E2 seviyesinde akut artışlara neden olur (48,49).

Sonuç olarak, menstruel siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişimler, progresif foliküler azalmadan kaynaklanmaktadır ve bunun sonucunda overyan rezervde ve erken foliküler fazda, tv USG ile saptanan antral folikül sayısında azalma gözlenmektedir.

İlerleyen yaşla birlikte, foliküllerin gonadotropin stimülasyonuna duyarlılığı progresif olarak azalır ve dolayısıyla bu hastalarda multiple foliküler gelişimi sağlamak için kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi artar. Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki, foliküler gelişme ve büyüme birkez başladığında, yaşa bağlı herhangi bir foliküler fonksiyon bozukluğu izlenmez (50). Siklusları devam eden ileri yaşta kadınlar da gençler kadar düzenli hatta daha sık ovule olurlar. Artan FSH değerleri ile, gonadotropin uyarısına karşı azalan sensitiviteyi kompanse ederler. Yaşlanan kadınlarda preovulatar foliküller daha erken yola koyulmasına rağmen normal hızda gelişir ve normal boyuta ulaşır. Foliküler sıvı karakteristikleri de bu foliküllerin sağlıklı olduklarını göstermektedir. Bütün bu olumlu verilere rağmen reproduktif yaşlanmaya bağlı fertilitenin azalmasının nedeni progresif foliküler azalma ve oositlerdeki yaşa bağlı anomali riskindeki artıştır.

Yaşla birlikte leiomyom, endometrial polip, adenomyozis prevelansı artsa da, yaşlanmanın uterus ve endometrial gelişim ve fonksiyon üzerine olumsuz etkisi yoktur (51,52).

-Sperm üretimindeki anormallikler:

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilite nedenleri şunlardır:

a) Ejakülasyon yokluğu: ilaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diabet, psikolojik bozukluklar

b) Azoospermi: Seminifer túbüler skleroz (kleinfelter sendromu), germinal aplazi (idiopatik, ilaç, radyasyon, mozaik kleinfelter sendromu, XYY sendromu), matürasyon arresti (idiopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati

c) Oligospermi: İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati

d) İnfertil ancak normal: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immünolojik, açıklanamayan.

e) Sperm yapısal defekti, uzamış abstinens, idiopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor (15)

KONTROLLÜ OVERYAN HİPERSTİMULASYON

Normal çiftlerde siklus fekundabilitesi %20-25 oranındadır. İnfertil çiftlerde (açıklanamayan infertilite) ise bu oran daha düşüktür. Tedavi siklus fekundabilitesini arttırmaya yöneliktir.

Ortalama siklus fekundabilitesi

Ted. Yok ise	%1.3-4.1
IUI	%3.8
Klomifen sitrat kullanımı	%5.6
Klomifen sitrat kullanımı+ IUI	%8.3
Gonadotropins	%7.7
Gonadotropins+ IUI	%17.1
IVF	>%20.7

Overyan stimülasyon sadece amenore ve anovülasyon durumlarında değil, tubal, erkek ya da nedeni bilinmeyen infertilite olgularında da kullanılmaktadır. KOH konsepti IVF pratiğinden doğmuştur. Uterusa birden fazla embriyo verilerek gebelik hızının arttığına anlaşılmasıyla iyi kalitede yumurtaların seçilebilmesine imkan verecek ve mümkün olduğunca çok folikülün elde edilebileceği KOH rejimleri önem kazanmıştır. KOH rejimlerindeki amaç çoğul öncü foliküllerin eşik noktasını azaltarak dominant folikül seçim sürecini bertaraf etmektir (36).

KONTROLLÜ OVARIAN HİPERSTİMULASYON PROTOKOLLERİ

Klomifen sitrat

CC'ın gonadotropinlerle beraber kullanılması ilk kez IVF hastaları için önerildi fakat %20'lere varan prematür LH artışının oluşması bu rejimin etkinliğini gölgeledi. Bu problemin çözümünde 1980 lerin ortalarından itibaren GnRH agonistleri ve yakın zamanda ise endojen LH salınımını anında suprese eden GnRH antagonistleri tedavi protokollerine girmiştir (13).

GnRH analogları

Peptid yapıdaki GnRH 'in primer yapısının, delesyon ya da bir veya birkaç aminoasitinin yer değiştirmesi ile elde edilen GnRH yapısal analoglarından çok sayıda mevcuttur.

GnRH agonistleri (GnRH-a)

DeneySEL ve klinik çalışmalarda tekrarlayan invivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH da ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ve hücre içi uncoupling ile pituiter desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki progresiv azalma GnRH-a kullanımı oldukça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi en azından LH için doza bağımlıdır. Yine doz ve formülasyona bağılı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH a refrakter bir period oluşur. GnRH-a nin bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır (53,54).

Kısa dönem GnRH-a protokolü

Bu protokolde leuprolid asetat 1 mg / gün dozunda , siklusun 2-4. günlerinde, erken foliküler fazda verilmeye başlanır. Daha sonra doz 0.5 mg/ gün dozuna düşürülür. GnRH-a'nın flare up etkisinden foliküler gelişim için yararlanır, daha sonra da günlük kullanımla pituiter desensitizasyon etkisinden yararlanır. Siklusun 3. günü ise 150-450 IU gün dozunda gonadotropin stimülasyonuna başlanır. Bu protokolde kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (13,53).

Kısa protokol varyasyonları:

1) Ultra - kısa protokol: 3 gün agonist uygulamasıyla flare cevap alınır daha sonra agonistler kesilerek sadece gonadotropinlerle tedaviye devam edilir. Endojen gonadotropin baskılanması için yeterince uzun süre GnRH agonisti kullanılmadığı için

prematür LH yükselmesi daha sık gözlenir. Bu protokol nadiren kullanılır, çünkü sonuçlar klasik kısa ve uzun protokole göre daha kötüdür.

2) OKS+ mikrodoz + GnRH agonist : 14-21 günlük OKS supresyonunu takiben mikrodoz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1. günü, 40 microgr günde 2 kez olacak şekilde başlanır. Siklusun 1. gününden HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/ gün) gonadotropin başlanır. Bu tedavi kısa protokole göre daha avantajlıdır. Uygulanan GnRH agonist dozu düşük olduğundan ve OKS ile cevap verebilecek corpus luteum oluşması engellendiğinden serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında artış olmaz.

Serum FSH değerinde dramatik artışlar izlenen, zayıf cevaplı olgular için iyi bir protokoldür. Siklus iptal oranı azalır, serum tepe E2 seviyesi, transfer oranı, klinik ve devam eden gebelik oranları artar. Yedi klinik çalışmayı içeren metaanalizde kısa ve uzun GnRH agonist tedavisinin benzer iptal ve gebelik oranlarının olduğu bildirilmiştir (55).

Yirmiiki çalışmanın sistematik incelenmesinde ise uzun protokolle elde edilen gebelik oranlarının hafifçe yüksek olduğu bildirilmiştir (56).

Aslında gebelik ve canlı doğum oranları düşük gibi görünse de flare protokolü follüküler cevabı geliştirir ve siklus iptal oranını azaltır. Dezavantajı, menstrasyonun OKS ile kontrol edilmediği hastalarda, hastayı sık sık kontrole çağırma gerekliliğidir. Flare protokolüyle, corpus luteumun geç kurtarılmasına bağlı serum progesteron ve androjen seviyeleri artmaktadır. Bu durum, oosit kalitesi, fertilizasyon ve gebelik üzerine ters etki göstermektedir.

Uzun dönem GnRH-a protokolü (Long Protokol)

Long protokol (uzun etkili GnRH agonisti ile down regulasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması) de uzun etkili GnRH agonistleri, endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu suprese eder. Böylece eksojen gonadotropin stimülasyonu sırasında gelişebilecek prematür LH yükselişi engellenmiş olur. Bu uygulama sayesinde hastanın uyumunu zorlaştıran sık sık LH ölçümüne gerek kalmadığı gibi, siklusların %20 sinin iptaline neden olan prematür lüteinizasyon da engellenmiş olur (57,58). GnRH agonist down regulasyonundan sonra siklusların sadece <%2 sinden azında prematür LH yükselmesi izlendiğinden, follüküller yeterince büyüyene kadar stimülasyona devam edebilir. GnRH agonisti kullanılan çalışmalarda, sadece gonadotropin kullanılanlara oranla yumurta ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (55,59). Bahsettiğimiz bu long

protokol, ART için uzun yıllar tercih edilen stimulyasyon protokolü olmuştur. Tek dezavantajı, uzun süreli agonist tedavisinin, takip eden eksojen gonadotropin tedavisine yanıtı azaltmasıdır. Dolayısıyla uygun folliküler gelişimi sağlamak için kullanılan total gonadotropin dozu ve miktarını arttırmak gerekebilir. Alışılmış tedavi protokolünde GnRH agonist tedavisine, midluteal fazda (ovulasyondan 1 hafta sonra) başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH agonist tedavisi (örneğin 1 mg/gün dozunda leuprolid asetat) adet dönemine yada gonadotropin stimulyasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra HCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edilir. GnRH agonist uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınıverir (flare etki). Ancak bu hafif artışın, foliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur (60,61).

GnRH agonist tedavisine erken foliküler fazda da başlanabilir ancak down regulyasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu uygulamayla kistik folikül gelişimi daha fazladır (60). Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında, gonadotropinlerle daha çok folikül ve oosit elde edilebilmektedir (61,62). Yine bu şekilde uygulandığında oosit ve embryo sayısı artar. GnRH agonist tedavisine ideal başlama zamanı 28 günlük siklusu olan kadınlarda siklusun 21. günüdür. BBT de artış ya da üriner LH ölçümü ile ovulasyon zamanı tespit edilerek, ovulasyondan sonraki 8. gün de tedaviye başlanabilir.

Kullanımdaki GnRH agonistleri : Leuprolid asetat-subkutan uygulanır
Nafrelin asetat-intranasal uygulanır
Buserelin asetat- s.c/ intranasal uygulanır
Triptorelin asetat-s.c uygulanır.

Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir. Leuprolid ve goserelin'in depo formları da vardır ancak gonadotropin total doz ve süresini uzatmak gerekebilir. Standard tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda:

- a) GnRH agonist dozu yarısından fazla azaltılabilir,
- b) Gonadotropin uygulamasının 5. günü agonistler kesilebilir ,
- c) Stimulyasyona başlandığında agonistler tamamen kesilebilir. Böylece gonadotropin stimulyasyonuna cevap iyileşir.

Gonadotropin stimulyasyonuna başlamadan önce serum E2 seviyelerini ve overyan foliküler aktiviteyi değerlendirmek gerekir.

E2 < 40 pg/ ml olmalı

Bazal USG ile > 10-15 mm foliküler kist izlenmemeli

Bazı araştırmacılar, foliküler kist oluşunun gonadotropin stimulasyonuna iyi cevap oluşmayacağının bir işareti olduğunu ve dūřuk sayıdaki oosit ve embryo sayısı nedeniyle, kōtū bir IVF başarı oranı sağlayacağını iddia etmektedir. Bazı araştırmacılar ise etkisi olmadığını iddia eder (63,64). Sonuēlar aynı olsa da siklus iptali ve kullanılan total gonadotropin dozu, kisti olan hastalarda artar. Ovarian kisti aspire etmek, stimulasyon cevabını kōtū etkilemez hatta aspire edilen overde foliküler cevabı arttırır (65). Ancak kontralateral over normale, infeksiyon riski yaratmamak için bu işleme gerek duyulmaz.

Gonadotropinin klasik bařlama dozu 225-300 IU/gūn'dür. Kullanımda olan gonadotropinler ūriner FSH, rekombinant FSH, ūriner menotropin (hMG)dir. Step-up ya da step-down protokolü kullanılabilir ancak step-down protokolü daha ēok tercih edilen protokoldür. Foliküler steroidogenez için gereken LH dozu, LH reseptōrlerinin %1 inin bađlanmasıyla sađlanır. Dolayısıyla GnRH agonist tedavisi sonrasında yine de az da olsa salınan LH , folikūlogeneze yardım etmeye yeter (uFSH veya rFSH ile stimule edilen). Ancak iyice suprese olmuř sikluslarda, LH konsantrasyonları yeterli olmaz (66). Sadece FSH ile tedavi edilip bu tedaviye cevap vermeyen hastalarda rFSH + rLH tedavisi denenebilir. Sadece FSH tedavisi ile tedavi edilip LH seviyelerinin iyice azaldıđı vakalarda (<1 IU/L), kullanılan total gonadotropin dozu ve sūresi artar, E2 seviyesi azalır, oosit ve embryo sayısı azalır. Bunun dıřında fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları da azalmaktadır.

Stimulasyonla cevap, E2 ve tvUSG ile takip edilir. İlk E2 ūlçümü gonadotropin uygulamasından 3-5 gūn sonra yapılır ve 1-3 gūn arayla tekrarlanır. Birēok kadına 7-12 gūn stimulasyon gerekir. Amaē, 17-18 mm ēapında, en az iki ve 14-16 mm ēapında birēok tane folikūl sađlamak ve kohortun būyūklūđüne ve matūritesine uygun E2 seviyelerine ulařmaktır (Ūrn: 14 mm'lik folikūl için yaklařık 200 pg/ml E2). Yararı tartıřmalı olmakla beraber endometrial geliřim de incelenmektedir. HCG uygulama gūnū endometrial kalınlık > 8-9 mm, ya da trilaminar gōrūnūmdeyse prognozun ēok iyi olduđu, end < 6-7 mm ise ve homojen gōrūnūmdeyse prognozun kōtū olduđu bildirilmiřtir (67,68). Endometrium kalınlıđının ēok arttıđı (<14 mm) vakalarda da prognozun kōtū olduđu bildirilmiřtir.

Folikūller hazırlandıđında, hCG 5000-10000 mIU dozunda uygulanır (Rekombinant formu 250 microgram).

Gonadotropin stimulasyonuna iyi cevap veren hastalarda da midsiklus progesteron seviyeleri artabilir (Progesteronun midsiklusta yūkselmesi >0.9-1.0 ng /ml , ūzellikle zayıf

yanıt veren olgularda önemlidir).

Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber metaanaliz çalışmalarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (69). Pituiter desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoge, siklusta ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre değişir (53).

Standart, minidoz ve ultraminidoz için önerilen şema şöyledir:

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

GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up (over kistleri) veya desensitizasyon (over tükenmişlik sendromu) dan dolayı olan yan etkileri dezavantajlarıdır (12).

GnRH antagonistleri

GnRH'ın sentetik analogları olan bu ilaçlar pituiter GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar ancak GnRH reseptör çapraz bağlanmasını ve dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde ilk flare up etkisi olmadan güçlü, kısa sürede ve reversible supresyon yaparlar; desensitizasyon periodu gerektirmezler (54,70). Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır (71). Şimdiye dek 3 jenerasyon antagonist kullanılmıştır. İlk ikisi histamin salınımı da yaptıklarından geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde inflamasyon (1. jenerasyon) ya da sadece lokal reaksiyona (2. jenerasyon) neden olmaktadır. Üçüncü jenerasyonun histamin salınım etkisi az olup, antiovülatur etkisi 2. jenerasyona eşdeğerdir. Üçüncü jenerasyon antagonistlerden üzerinde en çok çalışılanları cetrotrelax [Cetrotide (Serono)] ve ganirelix [Antagon veya Orgalutron (Organon)] tir.

Antagonistlerin agonistlere göre avantajları şöyledir:

- Tedavi süresi agonistlere oranla daha azdır.
- Kullanılmasındaki amaç LH yükselmesini engellemek olduğundan ve etkisini hemen gösterdiğinden, antagonist tedavisi foliküler gelişimin geç dönemine kadar ertelenebilir

(gonadotropin tedavisinin 5-7 gününden sonraya kadar). Hatta E2 seviyeleri yükseldikten sonra bile uygulanabilir. Böylece GnRH agonist tedavisi ile gözlenen östrojen eksikliğine bağlı semptomlar görülmez (72).

-Agonistlerin, gonadotropin stimülasyonuna karşı overyan cevabı suprese eden etkileri de olmayacağından, kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır. Dolayısıyla standart uzun protokolden fayda görmeyen zayıf cevaplı olgularda antagonist tedavisi fayda sağlar.

-Agonistlerin flare etkisi olmayacağından folikül kisti oluşmaz.

-OHSS riski, agonistlerden daha azdır (73,74).

Dezavantajları:

- Hasta uyumunun çok iyi olması gerekmektedir.

- Antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlerden daha iyi baskılar.

Bu nedenle agonistlerle sağlanan ve folikülogenez için az da olsa gereken LH konsantrasyonları antagonistler ile sağlanamaz.

-Serum E2 seviyeleri azalır ya da plato yapar (75,76).

-Foliküler büyüme etkilenmemiş görünse de ,düşük doz hMG gerekebilir (75 IU).

-Gebelik oranları GnRH agonistlerinin kullanıldığı uzun protokollere oranla biraz daha düşüktür. Çünkü GnRH antagonistleri folikülogenezde rol oynayan hücrelerin mitotik programlanmasına, blastomer oluşumuna, ve endometrial gelişim üzerine etkilidir.

Ganirelix ve cetorelix klinik kullanımda olan GnRH antagonistleridir. Prematür LH yükselmesini önleyen minimum doz 0.25mg/gün'dür. Subkutan olarak uygulanır (77,78).

GnRH antagonistleri ile ilgili iki tedavi rejimi mevcuttur:

Multiple doz GnRH antagonisti kullanımı

Orta foliküler fazdan (siklusun 5 ya da 6. günü) başlayarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonisti enjeksiyonları yapılır (70). Antagonist verilmesinden sonra ganirelix için 4, cetorelix için 6 saat içinde pituiter supresyon tamamen etkin olup, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 IU/l seviyesine iner (71). Ganirelix ve cetorelixle yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur (12). GnRH antagonistini önde giden folikül boyutuna göre başlamanın (esnek protokol), sabit günde başlamak kadar etkili olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur (79). Esnek protokol de önde giden folikül 13-14 mm olduğunda

tedaviye başlanır, bu protokol overyan stimulasyonu kolaylaştırır (80,81). Tedavi kişiselleştirildiğinde, kullanılan total gonadotropin dozu daha az olup, sonuçlar daha başarılı olmaktadır. Sabit ve esnek protokolün kıyaslandığı ve PCOS ve zayıf yanıtli hastaların dahil edilmediği bir çalışmada elde edilen total oosit sayıları, kullanılan total gonadotropin dozu ve uygulama süresi, embryo kalitesi, fertilizasyon oranları ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmese de klinik gebelik oranları esnek protokolde daha azdır (82).Bu çalışmada E2 seviyeleri (antagonist başlama günü, antagonistin 3. günü, antagonist tedavisinin son günü) gebelik oranı yüksek olan sabit protokol uygulanan hastalarda, daha yüksek bulunmuştur.Daha önce Kolibianakis ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da (83) , stimulasyonun 6. günü 15 mmlik follikül olmaması nedeniyle daha geç dönemde antagonist başlanan hastalarda klinik gebelik oranlarının sabit protokole göre azaldığı (%31.1 / %24.1) bildirilmiştir. Bu hastaların endokrin profili incelendiğinde ise E2 ve LH seviyelerinin , 6.günde >15 mmlik follikülü olan hastalara göre daha artmış olduğu ve bu E2/LH artışının endometrium üzerine olumsuz etkileri nedeniyle gebelik oranlarını azalttığı bildirilmiştir.Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde E2 seviyesinin klinik gebelik oranları üzerine etkisi belirsizdir. Bu çelişkiler sürerken son yıllarda yapılan bir çalışmada, daha önce yapılan üç çalışmanın da verileri toplanmış , 224 esnek protokol hastasının klinik gebelik oranları 218 sabit protokol vakasıyla kıyaslanmıştır. (82,83,84) Kesin sonuca varmak için yeterli hasta sayısına ulaşılmasa da, bu analiz ile de antagonist uygulanmasına geç başlanmasının, özellikle ovaryen cevabı iyi olan hastalarda gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Yine son yıllarda yapılan başka bir çalışmada da gerek sabit gerekse esnek rejimlerle antagonist tedavisine geç başlanmış olduğu ve bu süre zarfında erken folliküler fazda LH seviyelerinin suprese edilemediği, E2 seviyelerinin arttığı, bunun da reproduktif sonucu olumsuz etkilediği düşünülerek , antagonistlerin siklusun 1. günü başlanması planlanmıştır (zayıf yanıtli olgular ve PCOS hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir). Bu uygulamayla erken folliküler dönemden itibaren, agonistlerde olduğu gibi endojen gonadotropin supresyonu sağlanmıştır.Erken folliküler dönemde LH seviyelerinin düşük kalması sağlanarak , hangi yolla olduğu kanıtlanamamış olsa da LH seviyelerinin yüksekliğinin gebelik üzerindeki olumsuz etkilerinden, korunulmuştur. Ancak bu çalışmada da hasta sayısı açısından yetersizdir. Bu uygulamanın, özellikle, folliküler faz boyunca LH seviyesi yüksek olan PCOS hastalarına faydalı olacağı düşünülmektedir. (85)

Tek doz GnRH antagonisti kullanımı

Normoovülatuar kadınlarda tek ve yüksek doz antagonistin geç foliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulunmuştur (70). Cetrorelixle 3-5 mg sc doz ile 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (86). Buna göre antagonist 8. günde ya da önde giden folikül 13-14 mm 'e varınca yapılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci yüksek doz ya da günlük 0,25 mg lık dozlar verilebilir (87). Geç foliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovülasyona kadar olan oosit gelişimini engellemediği görülmüştür (86).

GnRH antagonistleri ile GnRH-a uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. En azından çokmerkezli çalışmalarda over folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur (88). Foliküler gelişim açısından bakıldığında agonist siklusa göre antagonist sikluslarda foliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve östrodiol seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür (71). Antagonist tedavisinde daha yüksek doz gonadotropin uygulaması ile folikül ve oosit sayıları artırılabilir (89).

Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun ve 3. jenerasyon antagonistlerin klinik toleransının yüksek olması antagonist protokolünün avantajlarıdır. Ayrıca kullanılan eksojen gonadotropin miktarının, OHSS sıklığının ve toplam maliyetin az olması da ek avantajlarıdır.

Gonadotropinler FSH preparatları

FSH ve LH karışımı olan düşük spesifisiteye sahip ve alerjik reaksiyonlara neden olan diğer üriner proteinleri içeren insan menapozal gonadotropini (hMG) yıllardır kullanılmaktadır. Rekombinan teknolojinin gelişimi ile LH ve FSH'ın tek başına olan paylarını ayırabilmek mümkün olmuştur (36). Gonadotropin seçimi kullanılan GnRH analog rejimine ve överin tahminsel cevabına göre yapılmalıdır. Sözelimi, hipogonadotropik hipogonadizmde hMG preparatları yeterli östrojen üretimi ve endometrial matürasyonu sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir veya PCOS lu hastalarda FSH kullanımı ile hMG ye göre daha az oranda OHSS izlenmektedir.

Pituiter desensitizasyon yokluğunda FSH ile, hMG ye göre siklus başına klinik gebelik oranlarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (13).

İlk olarak 1958 de pituiter bez FSH ekstraktları, 1962 de üriner ekstraktlar tariflendi.

Saflaştırılmış insan idrar FSH ı (u-hFSH) [(Bravelle (Ferring)] %95 ten fazla oranda

saf FSH ve 9000 IU FSH/mg içerir. Sonraları rekombinan DNA teknolojisiyle saf insan FSH 1 follitropin alfa [Gonal -F(serono)] ve follitropin beta [Puregon (Organon)] üretildi. R-hFSH ı %99 dan fazla oranda saf FSH ve 10000 IU FSH/mg spesifik aktiviteye sahiptir (13).

Çeşitli çalışmalarda ve metaanalizlerde toplam oosit sayısı, FSH tüketimi ve süresi, gebelik oranları açısından r-FSH'ın üriner ürünlere göre daha etkin olduğu belirtilmektedir (36,90,91).

Gonadotropin başlangıç dozunun belirlenmesinde dikkate alınması gereken ve över cevabını belirleyici faktörler şunlardır:

-Kadın yaşı: Yaş tek başına spontan fertilitenin ve fertilitite tedavilerinin tüm çeşitlerinin sonuçlarının tahmin edilmesinde en önemli faktördür. Yaş arttıkça kullanılması gereken gonadotropin miktarı da artar (13,92).

-Over rezervi: Düşük rezervli hastalarda yüksek dozlarla başlanır.

-Vücut kitle indeksi: Overin gonadotropinlere ovulasyon cevabı VKİ ile ters orantılıdır. PCOS luların obez olanlarında insülin rezistansından bağımsız olarak daha yüksek doz gonadotropin gerektiği, buna karşın daha az sayıda oosit toplanabildiği gözlenmiştir (92). Buna karşın PCOS lu olmayanlarda artmış BMI ile over cevabının etkilenmediğine dair yayınlar bulunmaktadır (93,94).

-Sigara içiciliği: İlk YÜT sikluslarında sigara içmeyenlerde gebe kalma oranı %38 iken içenlerde bu oran %28 olup doza bağlı olarak sigara içicilerinde konsepsiyon yaklaşık 2 ay gecikir. Fertilitedeki bu bozulma ve geç konsepsiyon, oosit sayısında azalma, implantasyon başarısızlığı ve erken düşüklere ilgilidir (13,95). YÜT sikluslarında sigara içicileri, içmeyenlere göre daha yüksek oranda gonadotropin dozu gerektirmektedir.

-Önceki ovulasyon indüksiyonu ya da KOH cevabı

Her ne kadar hem FSH hem de LH normal foliküler östrojen sentezi için gerekse de süperovülatuar sikluslarda FSH tek başına GnRH-a kullanılsa bile östrojen üretimini sağlayabilmektedir (36). Klinik çalışmalar GnRH-a uzun protokolüne LH eklenmesi ile siklus sonucunun değişmediği bildirilmektedir. Öte yandan IVF siklusundaki hipogonadizmlili hastalarda LH'tan yoksun ortamda gelişmiş oositlerde fertilizasyonun aynı hastaların FSH+LH kombine tedavisi ile elde edilen fertilizasyondan düşük olduğu görülmüştür (71). Bazı araştırmacılar geç foliküler fazda LH'nın foliküler büyümeyi kontrol ettiğini ve LH konsantrasyonları >0,5-1 IU/I olması ile foliküler sıvı E2 seviyesi, oosit miktarı ve fertilizasyonun daha iyi olduğunu ileri sürmektedir (36,71). R-hLH [luseris (Serono)]'ın iyi

tolere edilebildiği, doza bağlı olarak östrodiol üretimi ve endometrial kalınlık sağladığı görölmüştür.

Foliküler gelişim ve steroidogenez için gerekli LH miktarı minimaldir. Çünkü steroidogenezin devamı için LH reseptörlerinin %1 inden azının tutulumu yeterlidir (71). Hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda minimal etkin doz olan 75 IU ile yeterli foliküler matürasyon ve endometrial kalınlık sağlanabilmiştir (96).

OVÜLASYONUN TETİKLENMESİ

hCG: GnRH-a kullanılan IVF protokollerinde LH artışı sağlamak için u-hCG kullanılmaktadır. Bu ürün idrardan elde edilen diğerlerinin dezavantajlarını taşıdığından saf yapıda rekombinan teknolojiyle hCG (r-hCG) [Ovidrel (Serono)] üretilmiştir. Bu ürünün 250 mikrogramı 5000 IU u-hCG'ye eşdeğerdir. Çalışmalarda toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla beraber ortak nokta hCG sonrası serum progesteron konsantrasyonunun r-hCG ile daha yüksek olduğu yönündedir (13,97,98).

Rekombinant LH (r-hLH) : r-hLH in yarılanma ömrü 2 saat iken u-hCG'nin 24 saat olup aralarında 10 kat fark ve yaklaşık 7 günlük aktivite farkı vardır (31). Daha uzun ömrü ve yüksek afinitesi nedeni ile u-hCG ile, GnRH-a ya veya LH a göre OHSS riski daha fazladır.

GnRH agonistleri: GnRH-a ile indüklenen endojen LH artışı indirekt mekanizmaya ve hastanın kendi pituitar cevabına bağlıdır. Böylece hCG nin abartılı luteotrofik etkisinden farklı olarak daha fizyolojik seviyede östrodiol ve progesteron konsantrasyonu sağlandığı görölmüştür. Sonuç olarak pratikte ovülasyon indüksiyonunda GnRH-a kullanımı yüksek OHSS riski olan kadınlarda, multiple gebelik riskinde ve daha önce pituitar desensitizasyon uygulanmamış sikluslarda avantajlıdır (99).

LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Doğal sikluslarda ovülasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual perioddan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Stimüle edilmiş IVF sikluslarında ovum toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görölmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'ın kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görölmüş ve luteal faz desteğinin önemi açığa çıkmıştır. Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli

olduğu için önemlidir. Bu nedenle korpus luteumdan hem östrojen hemde progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımını ileri sürülmüştür. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCG nin üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır. İntramusküler progesteron vajinal yolla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. İ.m. ya da vajinal progesterona 2-6 mg oral östrojen eklenmesiyle implantasyon oranının arttığı tespit edilmiştir (13,100).

TEDAVİDE MONİTORİZASYON

Monitorizasyondaki amaç foliküler matürasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek över cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum östrodiol ölçümü ve USG kullanılır.

Serum östrodiol seviyesi her zaman folikül büyümesi ile korele değildir (13). Ayrıca YÜT sikluslarındaki değişken protokollerden dolayı optimal östrojen paterni tanımlanmamıştır. Yine de hangi protokol kullanılırsa kullanılsın E2 seviyesinde üç günden fazla sürede devam eden plato siklustaki zayıf sonuçla ilintilidir. Tedavinin 4. günündeki E2 seviyesi overin eksojen gonadotropinlere sonraki cevabını tahmin ettirebilir (101). Hem E paterni, hem de GnRH-a'nın ilk dozundan sonraki maksimal E2 cevabı KOH da sonraki over cevabı ile koreledir (13). Uzun dönem GnRH-a protokolünde pituitar desensitizasyonun değerlendirilmesinde de E2 seviyesi kullanılmaktadır (USG'de 10 mm'den büyük folikül olmaması ile birlikte E2 'nin 50 pg/ml altında olması). GnRH antagonistlerinin kullanımı E2 cevap paternini değiştirebilir.

Folikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml seviyesine yükseldiğinde LH pikinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır (15). Foliküler büyümeyi usg ölçümü ile değerlendirerek foliküler matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinilebilir. USG'de en az 3 adet 16 mm folikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. USG ile endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlayabilir. Bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı

görülmüştür (30). Bu iki parametrenin birlikte kullanıldığı minimal monitorizasyonun gebelik oranında düşüğe neden olmadan etkili olduğu belirtilmektedir (102).

ZAYIF OVER CEVAPLI HASTALARDA TEDAVİ

Hastaların %9-24 ü zayıf cevaplıdır. Zayıf cevaplı hasta tanımlaması daha çok önceki YÜT siklusundaki sonuçlara ve şu karakterlerin varlığına dayanılarak yapılır:

- Bir önceki siklusta <4 oosit elde edilen olgular,
- 16 mm den büyük follikül sayısının <3 olması,
- Tek dominant folikül olması,
- Maksimum serum E2 seviyelerinin < 500 pg /ml olması, hastanın zayıf cevaplı olarak tanımlanmasına neden olur. (13,53)

Standart protokollerle düşük over cevabı alınabileceği tahmin edildiğinde ve GnRH'ın düşünüldüğü durumlarda gebelik açısından avantajlı olması ve gonatropinlere over cevabının az olması nedeni ile etkin olduğu düşünülen şu yaklaşımlar kullanılmaktadır:

a)Yüksek doz gonadotropin (450 IU/gün - dozun daha da arttırılması etkiyi arttırmaz) uygulanan uzun protokoller (103,104)

b) GnRH agonist dozunu düşürmek ya da gonadotropin başlamadan ya da başladıktan kısa bir süre sonra GnRH agonistini kesmek (stop lupron protokolü) (105,106)

c) Standard ya da mikrodoz GnRH agonist flare up protokolü uygulaması ; OKS'lerle öncelikli tedaviden sonra erken foliküler fazda leuprolide 2x40ug ve 3. gün gonadotropinlere (225 IU FSH+225IU hMG) başlanması. (107,108,109),

d) Uzun süreli GnRH agonisti yerine GnRH antagonisti kullanmak (110), : İki çalışmada antagonistlerle siklus iptali oranının daha az; toplanan oosit sayısı ve gebelik oranının daha fazla olduğu belirtilmektedir (111).

e) Klomifen sitrat + eksojen gonadotropinin ardışık kullanımı uygulanabilir (110).

PCOS LU HASTALARDA TEDAVİ

PCOS lu hastalarda klomifen sitrat, gonadotropinler ve hCG ile ovulasyon indüksiyonu sağlanamazsa IVF tedavisi için multifoliküler gelişim sağlanır. Bu olgularda hasta için uygun dozla başlayıp uygun zamanda doz azaltılması ile yeterli sayı ve kalitede oositler elde edilmesi en doğru yaklaşımdır. Bazı hastalarda doz azaltılmasına rağmen yine de masif overyan büyüme olabilir.Çeşitli boyutlarda birçok folikül ve belirgin derecede artmış

E2 seviyeleri (E2 >3000 pg/ml) ile kendisini gösterir.

Tedavisi:

a) Siklusu iptal etmek

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

c) Siklusun tamamlanıp oosit toplanması ve fertilizasyon işlemlerinin uygulanması sonrası embryoların saklanması hem siklustan yararlanılmasını sağlar hem de OHSS riskini azaltır.

d) Transferin geciktirilip oosit toplanmasından 5 gün sonraya bırakılması; bu arada OHSS semptomları takip edilir.

PCO'li hastaların bir sonraki siklusta prognozları genelde iyidir. PCO'lu hastalarda hiperandrojenemik mikroçevrenin baskılanması ve insülin rezistansının yenilmesi için ovulasyon indüksiyonu tedavilerinde de bahsedilen 0,5-0,375 mg Dexametazon ve obez olgularda 500-850 mg 2x1 metformin tedaviye eklenmesi ile olumlu sonuçlar alınmıştır (13,15,31).

ERKEK GAMET KAYNAĞI VE MANİPULASYONU

WHO ya göre çiftlerin % 51,2 sinde erkek faktör infertilitesi mevcut olup, bunların % 39'unda idiyopatik nedenlerle semen analizi anormal bulunmuştur. İkinci büyük kategori hastaların %23 ünü etkileyen varikoseldir ve varikoselektomi bu durumun spesifik tedavisi olsa da randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde bu yaklaşımın faydalı olmadığı görülmüştür. Üçüncü kategoride aksesuar bez enfeksiyonu bulunmaktadır.

ERKEK GAMETİ VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

Ejakülattaki spermatozoa

Ejakülattaki spermatozoa IUI, konvansiyonel IVF ya da ICSI'de kullanılır, IUI'daki amaç kateter yoluyla servikal mukusu by pass ederek binlerce motil spermatozoanın intrauterin kaviteye verilmesidir. IVF için ise sadece birkaç bin motil spermatozoa yeterlidir. IVF'de normozoospermik spermlerle oositlerin %60-70 i fertilize olurken OAT'lı hastalarda bu oran %50 nin altındadır. IVF ile her dört çiftten birinde fertilizasyon başarısızlığı

oluşabilmektedir (9). ICSI de ise ejakülat sperm kullanıldıktan sonraki fertilizasyon başarısızlığı %3 tür. Fertilizasyon başarısızlığı vakaların yarısında sperm faktörüne (motil spermatozoa olmaması ya da anormal morfolojili sperm ile enjeksiyon) bağlıdır (112) . Pratikte direkt ICSI öncelikle IVF ya da split IVF/ICSI yaklaşımı sınırdaki sperm parametrelerindeki indeks, inseminasyon prosedürlerindeki merkezin performansı ve hasta seçimindeki değişikliklere bağlıdır.

Unejakulatuvar hastalardan elde edilen ejakülatlar

Retrograt ejakülasyon : Ejakülasyonun direkt olarak mesaneye olduğu bu durumda spesifik tedavi yoksa spermatozoalar mastürbasyon sonrası idrardan elde edilir; sayı ve motilite durumuna göre IUI, IVF yada ICSI uygulanır (9).

Anejakülasyon: Akut erektil disfonksiyonlu bazı hastalarda sildenafil asetat kullanımı faydalı olabilir. Nöropati ya da spinal kordon yaralanması olan YÜT gerektiren hastalarda penil vibrostimulasyon ya da elektrostimulasyon ejakülat elde etmede kullanılan yöntemlerdir (9).

Ejaküle olmayan spermatozoa

Epididimal spermatozoa: Obstrüktif azoospermili, cerrahinin başarısız olduğu ya da bilateral vaz deferens yokluğu gibi endikasyonunun olmadığı durumlarda mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ya da perkütanöz sperm aspirasyonu (PESA) gibi yöntemlerle toplanan spermatozoonlar YÜT için kullanılır. Bu durumda ICSI yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları sağlar (sırası ile %39-65 ve %12-39/ICSI siklusu)(9).

Testiküler spermatozoa: Epididimal fibrozis gibi nedenlerle motil spermatozoa elde edilemediğinde testiküler sperm retrieval alternatif olabilir. Bunun için açık eksizyonel biyopsi (testiküler sperm ekstraksiyonu-TESE), perkütan sperm aspirasyonu (testiküler sperm aspirasyonu-TESA) ya da ince iğne aspirasyonu gibi yöntemler kullanılır. Azoospermi ile sonuçlanan primer testiküler disfonksiyonlu olgularda aktif spermatogenezin bulunduğu birkaç seminifer tübül bulunabilir. Eksizyon tekniği ile normal spermatogenezli hastalarda %100 sperm elde edilirken değişik derecelerde matürasyon arresti, germ hücre aplazisi ve tübüler atrofi gösterenlerde bu oran %50-70 tir (113). TESE ve TESA yöntemleri benzer sonuçlara sahip olmakla beraber TESE ile daha fazla sperm elde edilir.

İmmatür testiküler gametler

Spermatozoa elde edilemeyen azoospermik hastalarda uzun ve yuvarlak spermatid kullanımı 5 yıldan daha fazla bir zamandan beri kullanılmakla beraber gebelik oranları

sınırlıdır (9,114).

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Fekundabiliteyi ve gebelik sonuçlarını arttırmak için oosit, sperm ve embriyonun manipule edilebileceği birçok teknik tanımlanmıştır. Bunlar GIFT, ZİFT, IVF-ET ve ICSI prosedürlerini içermektedir. Bunlardan en çok kullanılanları ilk kez 1970 yılında gerçekleştirilen IVF-ET, ilk kez 1992 de bildirilen ve son yıllarda ağırlık kazanan ICSI prosedürleridir. IVF'ye alternatif olarak geliştirilen sırası ile oosit ve spermatozoa ya da fertilize ovumun fallop tüpüne laparoskopik transferi olarak tanımlanan GIFT ve ZİFT yöntemlerinin IVF ye üstünlükleri gösterilememiştir ve bu prosedürler terkedilmiştir.(9,113).

İn vitro fertilizasyon (IVF)

Endikasyonları:

-Tubal faktör infertilitesi: Pelvik rekonstrüktif cerrahi ile IVF'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen; mevcut çalışmalarda IVF-ICSI'nin tubal hastalığıdaki rolü bekleme tedavisi ile karşılaştırılmış, tedavisiz 12 aylık kümülatif gebelik oranı %2,4 iken, ilk IVF- ICSI siklusunda bu oran %21 bulunmuştur (33).

Endometriozis: Erken evre endometrioziste IVF'nun bekleme tedavisi, hMG+IUI ya da cerrahi tedaviye üstünlüğü randomize klinik çalışmada net olarak gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada endometriozisli 31 yaş üstü hastalarda IVF ile kontrol grubuna göre daha fazla gebelik oranı elde edilmiştir (%59 a karşı %29) . Gebelik oranına bakıldığında endometriozisli hastalarda IVF tedavisi tubal hastalığıdaki IVF başarısına benzer bulunmuştur (%31 e karşı %32)

- Erkek faktörü: Geri dönüşümsüz minimal ya da orta derecede anormal semen parametrelerine sahip hastalar IVF için adaydırlar. Ancak, total motil sperm sayısı 1,5 milyondan az (ya da a+b <500000) ve normal morfolojide sperm sayısı az (<%5) olanlarda IVF başarısı zayıftır.

- İdiopatik infertilite: Bu hastalar ampirik gonadotropin+IUI tedavisine cevap alınamadığında IVF başarılı olabilir. Bir klinik çalışmada IVF ile siklus başına

klinik gebelik oranı tubal faktör infertiliteli hastalara benzer bulunmuş (%21 e karşı %22) ancak fertilizasyon oranı daha düşük bulunmuştur (%44 e karşı %56)

- PCOS: Klomifen ve gonadotropinlerle ovülasyon induksiyonu sağlanamamış

PCOS'lular için IVF tedavi seçeneği olabilir. Tubal faktör infertiliteli hastalarla karşılaştırıldığında fertilizasyon oranı daha az (%57 ye karşı %66) ancak, klinik gebelik oranları (%23 e karşı %26) ve çoklu gebelik oranları (%19 a karşı %16) benzer bulunmuştur (69).

- İmmünolojik infertilite: Bir çalışmada IVF ile %32 oranında klinik gebelik oranları bulunmuştur. Antikorlar yoğun olduğunda ICSI daha başarılı olabilir (9,69).

- Multiple faktörlü infertilite

- Kanserli hastalarda

1986 dan 1998 e kadar IVF siklusu başına doğum oranlarında %9 dan %25 e kadar artış olmuştur. IVF prosedürü için toplanan semen swim up ya da gradient sentrifugasyon yöntemleri ile işleme tabii tutulur. Düşük sperm konsantrasyonu durumlarında Percoll gradient santrifugasyon yöntemi ile fertilizasyon kapasitesi daha fazladır. Ardından sperm proteinle desteklenmiş ortamda kapasitasyonu gerçekleştirmesi için 4 saate kadar inkübe edilir. Ovum başına yaklaşık en az 100000 kapasite olmuş sperm ovumla beraber inkübe edilir ve 18 saat kadar sonra oositler fertilizasyon için incelenir (69).

Düşük sperm sayısında (ejakülatta 2 milyondan az), motilitesi az ve morfolojisi bozuk olduğunda konvansiyonel IVF başarısız olur (113). Bu durumda bir ovumun fertilizasyonu için sadece fonksiyonel bir genomu ve sentrozomu olan bir spermatozoaya yeterli olduğu ICSI işlemi kullanılır. Böylece kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellucida ve oolemmenin tanınması ve geçilmesi safhaları atlanmış olur. ICSI ile immotil ve vital olmayan spermatozoa ile fertilizasyon oranları düşüktür. Bunun dışında konsantrasyon, morfoloji (globozoospermi dışında) ve yüksek antisperm antikor konsantrasyonları ICSI başarısını etkilemez. Parsiyel zonal diseksiyon (PZD) ve subzonal sperm enjeksiyonu (SUZI) yöntemleri fertilizasyon ve gebelik oranları ICSI'den daha az olduğu için terk edilmiştir (113,115).

İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

Endikasyonları:

- Ejakülattaki spermatozoa

Sperm konsantrasyonu $<2 \times 10^6$ spermatozoa/ml, astenozoospermi ($<5\%$ motil spermatozoa), teratozoospermi (strikt kriterlerle $<4\%$ normal morfoloji), yüksek titrede antisperm antikorlar, konvansiyonel IVF-ET ile tekrarlayan başarısızlık, remisyonadaki kanser

hastalarında korunmuş otolog sperm kullanılması gerektiğinde, ejakülatuar hastalıklar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon)

-Epididimal spermatozoa

-Testiküler spermatozoa (113)

İşleme öncelikle toplanan kumulus-oosit komplekslerinin enzimatik ve mekanik prosedürlerle kumulus ve korona hücrelerinin ayrıştırılması ile başlanır. Çıplak bırakılmış oositlerin zona pellusidaları, germinal vezikül ve ilk polar cisimcikleri incelenir. ICSI işleminde haploid kromozoma sahip, 1. polar cisimciği gözlenebilen metafaz II oositler kullanılır İşleme tabii tutulmuş bu oositler mikroenjeksiyon zamanına kadar inkübe edilir. Diğer taraftan semen örneklerine dansite gradian santrifugasyon uygulayarak motilite ve morfolojik olarak normal olan spermelerin zenginleştirme işlemi yapılır. Ancak aşırı oligozoospermi durumunda sperm hücrelerini kaybetmemek için basit yıkama işlemi yapılır. Epididimal örnekler ise santrifüj edildikten sonra ortasında polivinilpirolidon damlacığı bulunan enjeksiyon tabağına konur ve TESE pipeti ile spermatozoonlar toplanarak PVP damlacığına transfer edilir. Testiküler biyopsi örneği alındığı durumlarda mikroskop ile spermatozoa varlığı tespit edildikten sonra, doku uzaklaştırılır ve ortam santrifüj edilerek epididimal örneklere uygulanan işlem yapılır. PVP içinde motiliteleri azalan spermatozoonun önce enjeksiyon pipeti yardımı ile kuyruk yapıları kopar, ardından aynı pipet yardımı ile oolemma delinerek spermatozoon oosit sitoplazmasının içine verilir. İşlemin ardından yıkanan oositler 37 derecede %5 O₂, %5 CO₂ ve %90 N₂ lik atmosferde kültüre edilir. Oositler iki ayrı ya da fragmente polar cisimcik taşıyorsa ve nukleolus içeren iki pronükleus içeriyorsa fertilize kabul edilir. Normal gelişimli embriyolar 2. günde 4; 3. günün sabahında 8 hücre aşamasına gelir. TipA (iyi kaliteli) embriyolarda anükleer fragman oranı 0 iken; tipB de %20; tip C'de %21-50 ve tipD'de (kötü kaliteli) %50 den fazladır. Tip A,B ve C transfer için uygundur (113,114,116).

ICSI sikluslarının değerlendirmesinde 2431 olgunun %88,9 unda ejaküle sperm, %1,8'inde epididimal sperm ve %9,4 ünde testiküler sperm kullanılmış; elde edilen kumulus-oosit komplekslerinden %95'inde intakt oosit olduğu ve bunların %88,6 sının metafaz II oosit olduğu izlemiştir. ICSI matür oositlerin %99,8'ine uygulanmış, fertilizasyon oranı %74,2 bulunmuştur. İkinci günde fertilize oositlerin %80,3 ü, 3. günde %72,9 u iyi kalitede embriyo aşamasına gelebilmiş, transfer başına implantasyon oranları %15,1 ve gebelik oranları %32,4-%35,7 bulunmuştur (116). Dünya çapında yürütülen bir başka çalışmada 1995'te ejaküle, epididimal ve testiküler spermatozoa kaynaklarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde sırası ile

fertilizasyon oranları %64, %62, %52 ve gebelik oranları %21, %22, %19 bulunmuş ve gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (117).

MATERYAL METOD

Çalışmamıza 01.01.2006- 30.03.2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Tüp Bebek Merkezine başvuran ve KOH ,ICSI-ET programına alınan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 60 hasta dahil edildi.

Belirlenen kriterlere göre seçilen hastalara, KOH için r-FSH ve / veya hMG kullanarak long protokol agonist veya multidoz antagonist tedavi protokolleri uygulandı; ICSI yöntemi ile ovum fertilizasyonu sağlanarak elde edilen embriyolarla transfer yapılan hastalarda uygulanan protokollerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

a) Çalışmaya alınma kriterleri

- Primer ya da sekonder infertilite
- Düzenli menstruel siklusa sahip hastalar (25-32 gün)

Menstruasyonun 3. günü yapılan transvajinal USG ile bir overdeki antral folikül sayısı < 4 olan hastalar (grade I over)

- Basal FSH< 13
- Daha önce en az bir tane iptal edilmiş IVF siklusu bulunan hastalar (daha önceki stimulasyon protokolü ile 3 adetten fazla > 16 mm folikül elde edilemeyen hastalar, daha önceki denemede hCG günü östradiol seviyesi < 500 pmol/L olması)

b) Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması (Dibetes mellitus, Tiroid fonksiyon bozukluğu, Cushing hastalığı)

Histerosalpingografi yada ofis histeroskopi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, submükoz myom, septum uteri gibi yer kaplayan lezyon tespit edilmesi

c) Siklus iptali için kriterler

hCG günü E2 değeri <250 pmol/L olması veya her iki overdeki toplam matür folikül sayısının <2 olması,

Prematür luteinizasyon: KOH sırasında progesteron miktarı >1,7 ng/ml

Prematür LH piki: KOH sırasında LH >12,1 mIU/ml

Östrojen seviyesinde düşüş: iki kontrol günü arasında %50 den fazla düşüş;

Muhtemel OHSS gelişimi: Stimulasyonun 8. gününde 15 veya daha fazla sayıda

intermediate folikül (12-16 mm) ve/veya östrodiol konsantrasyonu >3000 pg/ml olma durumu.

Hastaların değerlendirilmesi

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde kimlik ve yaş tespiti yapıldı, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve VKİ (ağırlık / boy²) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesinde aşağıdaki laboratuvar değerlerine bakıldı.

Açlık kan şekeri, üre, SGOT, SGPT (12 saatlik açlık süresini takiben, 10 ml venöz kan örnekleme yapılarak, Beckman, Coulter kiti ve cihazı ile)

Tiroid fonksiyon testleri (Beckman ,Coulter kiti ve cihazı ile)

Erken foliküler fazda (2-3. gün) ise; bazal USG yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için General Electric Alfa Logic 200 ve Logic 400 marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz' lik vajinal prob kullanıldı.

Bazal (3. gün) FSH, LH, E2, Prolaktin (Beckman ,Coulter kiti ile) değerleri ölçüldü.

Tedavi protokolleri

Çalışmamıza alınan hastaların 30 'una prospektif olarak agonist long protokol ve 30 una da multidoz antagonist protokolü uygulandı.

Over stimülasyonu menstrual siklusun 2-3. gününde başlandı. Stimülasyonda r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serono, italya)] ve/veya u-FSH (Menogon, Ferring, İsviçre) kullanıldı. Başlangıç dozu belirlenirken her bir olgu için tahmini over cevabı göz önüne alındı. Buna göre ortalama 225 IU ile başlayan dozlarla sc enjeksiyonlar uygulandı. Stimülasyonun 6-7. gününden itibaren USG ile folikül sayı-boyutu ve serum östrodiol ölçümleri ile değerlendirilen over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimülasyon monitörizasyonu hCG gününe kadar devam etti.

Antagonist protokolü: Gonadotropinlerle over stimülasyonu devam ederken, dominant folikül boyutu >12 mm olarak saptandığında GnRH antagonisti Cetrotidex flakon (Cetrotidex flakon 0.25 mg, Serono, Almanya) 1x1 s.c veya Ganirelix flakon (Orgalutran flakon 0.25 mg, Organon, Hollanda) 1x1 s.c. başlandı. GnRH antagonistine hCG enjeksiyon gününe kadar devam edildi.

Agonist minidoz uzun protokolü: Pituitör desensitizasyonu için önceki siklusun luteal

fazında -21.gün- subkutan 1 mg/gün leuprolide asetat (Lucrin; Abbott, Fransa) başlandı. Over baskılanması için serum E2 konsantrasyonu <50 pg/ml ve overde persiste follikül (>20 mm) olmaması kriterleri kullanıldı. Menstrual kanamanın 2-3. günü gonadotropin ile stimulyasyona başlandı ve aynı gün agonist dozu yarıya (0.5 mg/gün) indirilerek hCG gününe dek devam edildi.

Her iki protokolde de oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Öncü folikül 18 mm olduğunda veya foliküllerden iki tanesi 17 mm olduğunda üriner hCG 10000 IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) ile ovulasyon tetikleme yapıldı.

Oosit toplama işlemi hCG uygulamasından 35-37 saat sonra gerçekleştirildi. Oosit toplama işlemi sırasında tüm foliküller aspire edildi.

ICSI standart prosedürü uygulanarak oosit toplanmasından 2 veya 3 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen tip A iyi kalitede olanlarından 1-4 adet embryo (hastanın yaşı ve önceki IVF başarısızlıkları da göz önünde bulundurularak) uterin kaviteye transfer edildi (Wollace marka 23 mm, soft uçlu kateter kullanıldı ;İngiltere) (116).

Tüm hastalara luteal destek oosit toplandığı günün akşamı intravajinal mikronize progesteron 3x200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak ilaç, Türkiye), Prednol Tb 16 mg/gün p.o. (Mustafa Nevzat,Türkiye) ve Climara flaster 1x1 güneşirni değiştirilerek kullanımı (Schering, Alman) ile sağlandı. Gebelik oluştuğu takdirde vajinal progesteron desteğine 10. gestasyonel haftaya kadar devam edildi.

Gruplar arasında karşılaştırılan parametreler:

İndüksiyon süresi, kullanılan gonadotropin dozu, hCG günü östradiol düzeyi, elde edilen oosit sayısı, iptal edilen siklus sayısı, gelişen embryo sayısı, fertilize oosit sayısı, gebelik oranı araştırıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, bağımsız gruplarda student's t-test ve chi-kare testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Tablo I de indüklenen siklusların, agonist minidoz long protokol ve antagonist sikluslarının stimulyasyon karakteristikleri gösterilmiştir. Her iki grup arasında bazal FSH konsantrasyonları ve yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki grup kullanılan toplam FSH , toplam HMG, toplam indüksiyon süresi, HCG günü E2 seviyesi, oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, siklus iptal oranları ve gebelik oranları açısından karşılaştırıldı.

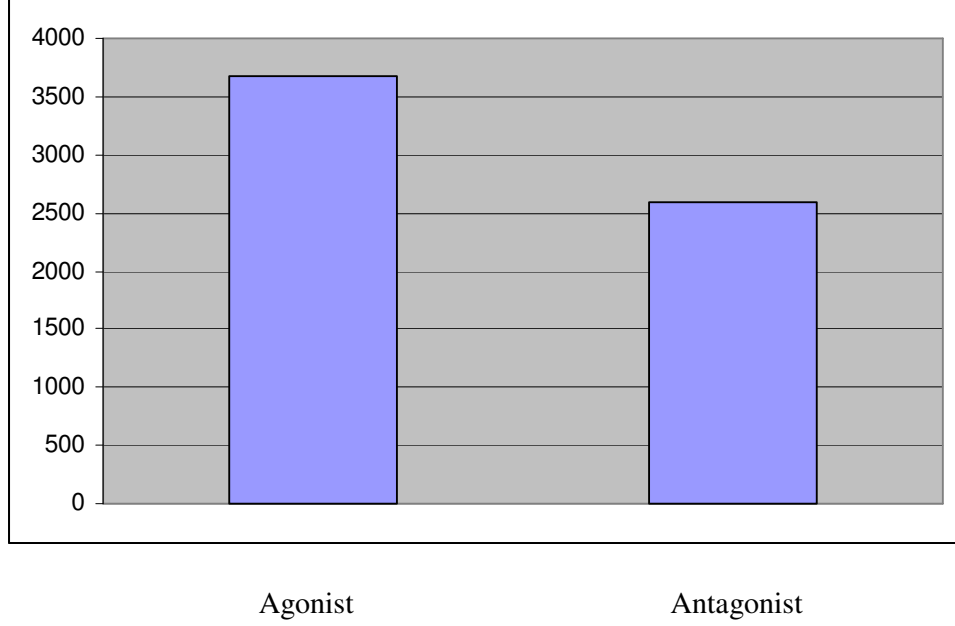
Tablo-1: Agonist minidoz long protokolü ve antagonist sikluslarının stimulyasyon karakteristikleri

	Grup I* (n=30) (ort.+std.sapma)	Grup II * * (n=30) (ort.+std.sapma)	P
Ortalama Yaş	37.07+/-4.49	37.00+/-3.41	P>0.05
Bazal FSH Değeri	6.09+/-2.22	6.57+/-1.79	P>0.05
Bazal E2 Değeri	27.07+/-13.4	29.63+/-8.8	P>0.05
Kullanılan Toplam FSH	3673.33+/- 1156.191	2595,70+/- 958.98	P<0.05
Kullanılan Toplam LH	1119.44+/-655.79	826.06 +/- 355.43	p>0.05
indüksiyon Süresi	11.83 +/- 2.35 gün	10.20+/-1.42 gün	P<0.05
HCG günü E2 seviyesi	926.87 +/-401.49	894.07+/- 388.49	p>0.05
MII Oosit	5.47+/-2.22	5.13+/-1.69	p>0.05
Fertilize Oosit	4,7+/-1,13	4,52+/-1,21	p>0.05
Transfer edilen embriyo sayısı	2.33+/-1.06	1.97+/-0.9	p>0.05
Siklus iptali oranı	2 (% 6.6)	3(%10)	p>0.05
Gebelik oranı	7 (%23.3)	6 (%20)	p>0.05

*Agonist minidoz long protokolü (grup 1) **Antagonist protokolü (grup 2)

GRAFİK 1:

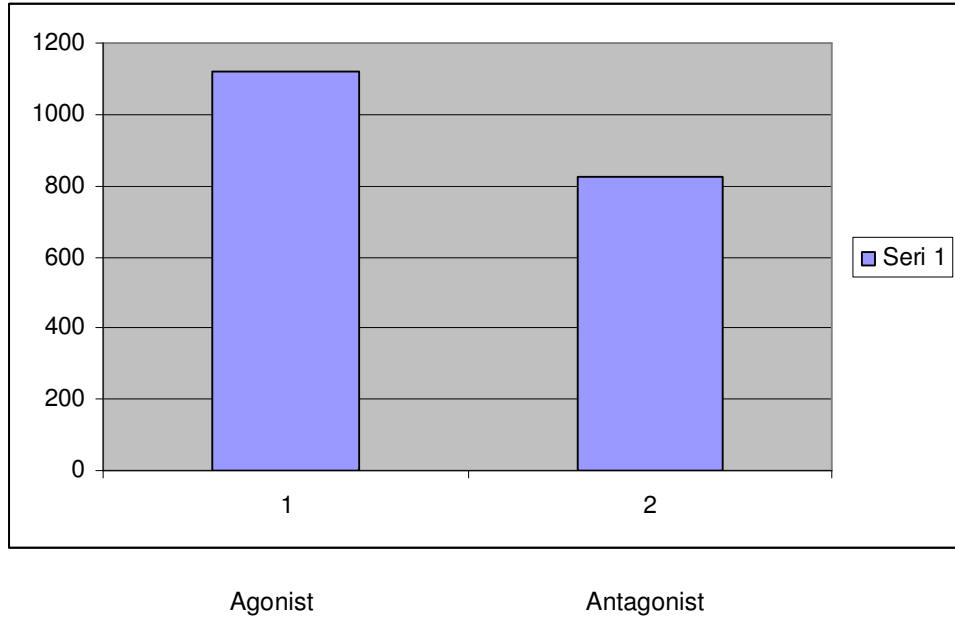
FSH Dozu



Çalışmamıza aldığımız iki grup kıyaslandığında agonist çalışma grubunda kullanılan toplam FSH dozunun (3673.33 mIU/ml), antagonist grubuna (2595.70 mIU/ml) oranla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi ($p < 0.05$). (grafik 1)

GRAFİK 2:

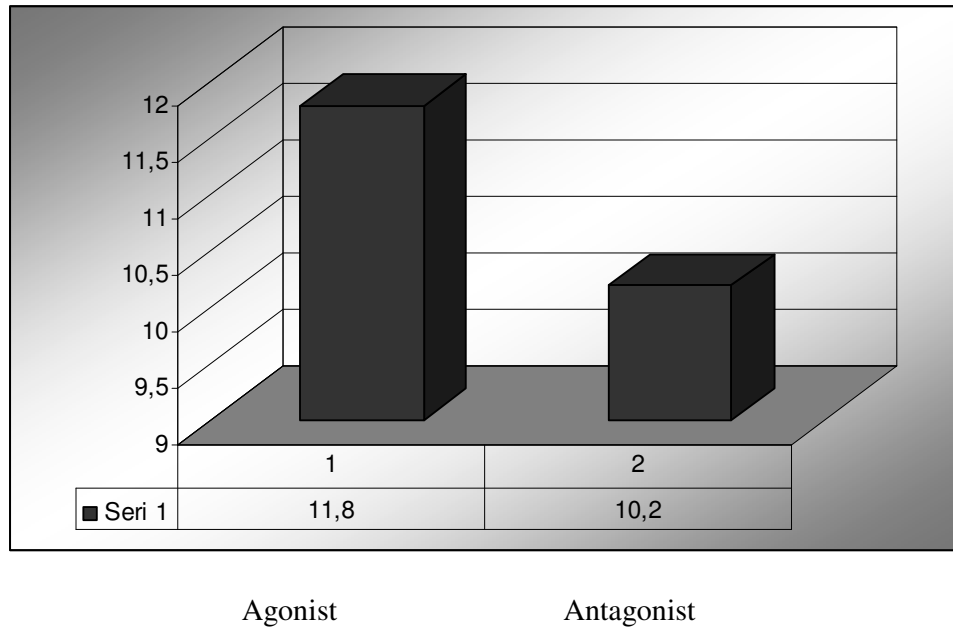
LH Dozu



Toplam LH dozunda , agonist protokolünde izlenen artış ise anlamlı kabul edilmedi. (Tablo I, Grafik 2).Uygulanan toplam LH dozu agonist long protokol uygulanan vakalarda 1119.44 mIU/ml iken, antagonist grubunda ortalama olarak toplam 826.09 mIU/ml dozunda LH uygulanmıştır.

GRAFİK 3:

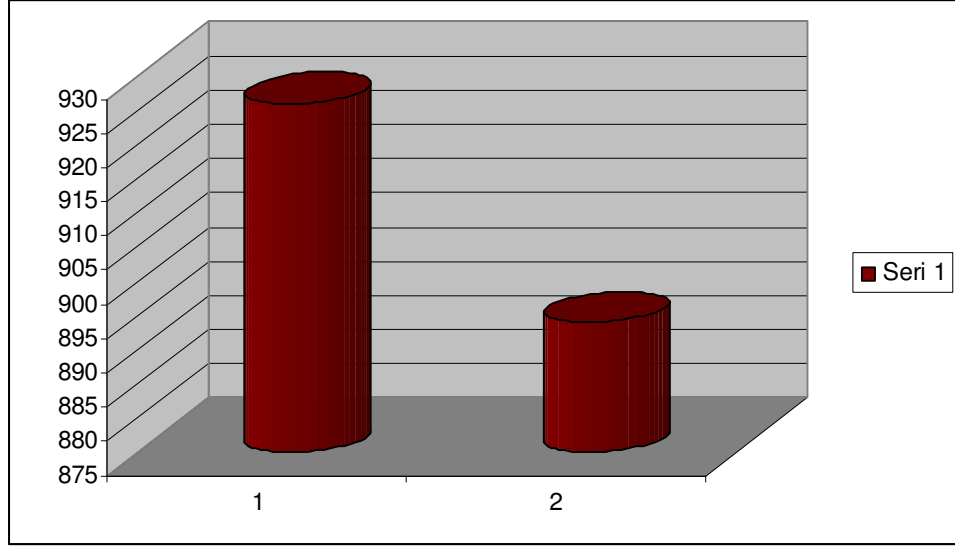
İndüksiyon Süresi



İndüksiyon süresi agonist grubunda 11.83 +/-2.35 gün iken, antagonist grubunda 10,20 +/-1.42 gün olup antagonist grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa idi.(p<0.05) (Tablo I, Grafik 3)

GRAFİK 4:

E2 Seviyeleri



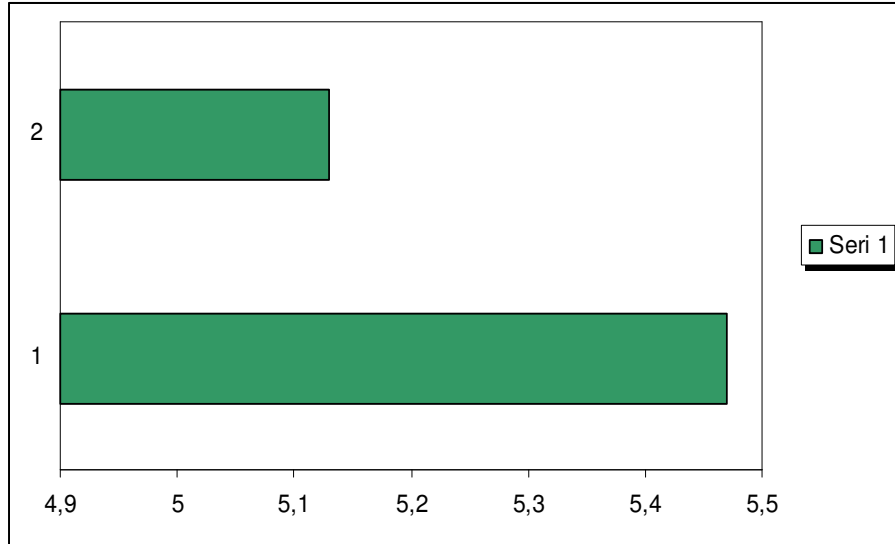
Agonist

Antagonist

Her iki grupta hCG günü E2 seviyeleri benzer idi ($p>0.05$). hCG günü E2 seviyesi agonist protokolü uygulanan hastalarda 926.87 mIU/ml, antagonist protokolünün uygulandığı hastalarda ise 894.07 mIU/ml idi.(Tablo I, Grafik IV)

GRAFİK 5:

M II Oosit Sayısı



Tablo I de hem agonist protokolünde hem de antagonist protokolünde benzer sayıda matür oosit elde edildiği gösterilmektedir. Agonist protokolünde MII oosit sayısı 5.47 ± 2.22 iken , antagonist gurubunda MII oosit sayısı 5.13 ± 1.69 idi.Aradaki fark anlamlı değildi. (Tablo I, Grafik 5)

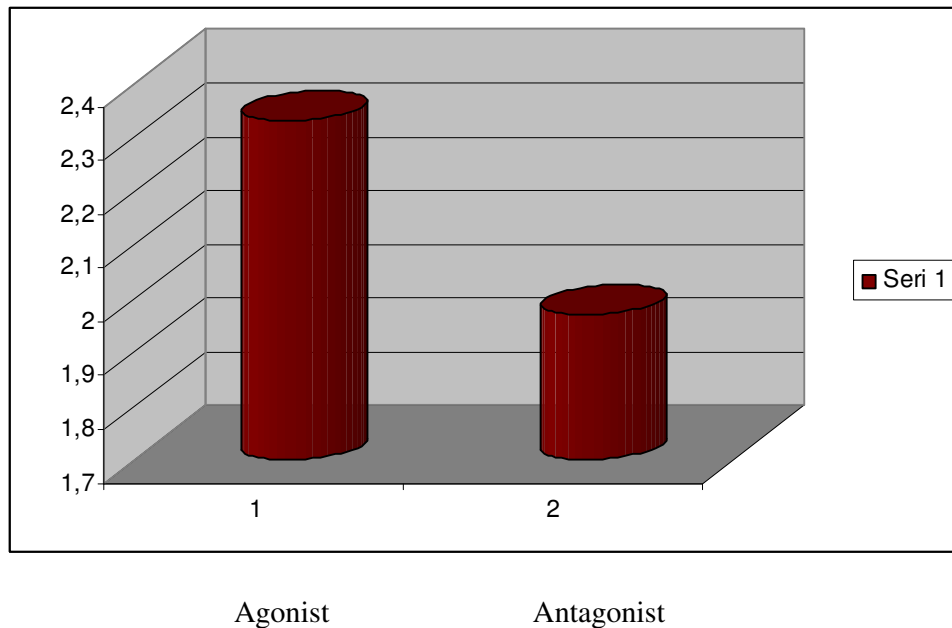
Agonist grubundan 2 (%6,6), antagonist grubundan 3 (%10) hastada siklus ya da embriyo transferi iptal edildi. Antagonist multidoz tedavisinde fertilizasyon başarısızlığı, yetersiz folliküler gelişim nedeni ile 3 hastada siklus iptali olurken agonist uzun protokolünde 1 hastada embriyo gelişiminin olmaması ve 1 hastada da erken luteinizasyon nedeni ile siklüs iptali olmuştur.Her iki grupta da OHSS görülmemiştir.

Tablo II. Siklus ya da embriyo transferi iptalleri

İptal nedeni	Agonist protokolü	Antagonist protokolü
Embriyo gelişiminin olmaması	1(%3,33)	3 (%10)
Erken luteinizasyon ya da ovülasyon	1(%3,33)	0

GRAFİK 6:

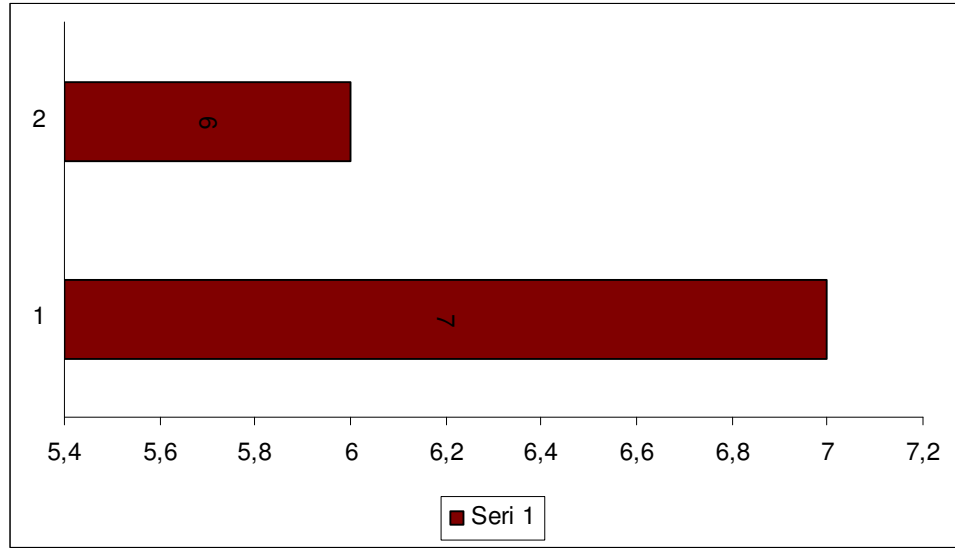
Embryo Sayısı



Her iki grupta transfer edilen embryo sayıları benzerdi. Agonist protokolü uygulanan hastalarda transfer edilen embryo sayısı 2.33 ± 1.06 iken bu sayı antagonist protokolünde 1.97 ± 0.9 idi. ise Aradaki fark iki grup arasında anlamlı değildi. (Tablo I, Grafik 6)

GRAFİK 7:

Gebelik Sayıları



Gebelik oranları her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemekle birlikte, agonist grubunda 30 hastanın 7 si gebe kalırken (%23.3) multidoz antagonist protokolünün uygulandığı 30 hastanın 6 sı (%20) gebe kalmıştır. (Tablo 1, Grafik 7)

TARTIŞMA

Doğal sıklularda %20 lere varan prematür endojen LH artışı, GnRH agonistlerinin kullanılmaya başlanması ile %2 ye düşmüştür.(10) Agonist kullanılmasıyla embriyo kalitesini arttırmaktan ziyade total oosit sayısının ve embriyo sayısının artması ile gebelik oranlarında artış izlendi (12). Buna karşın agonistlerin uzun pituiter desensitizasyon periyodu nedeniyle tedavi uzamış, hastalar östrojen yoksunluk semptomları yaşamış, kullanılan gonadotropin miktarı artmış ve dolayısı ile OHSS riski de artmıştır (12,11). Agonistlerin istenmeyen etkilerini taşımayan ancak aynı oranda endojen LH supresyonu yapabilecek ürünlere ihtiyaç duyulmuştur. Pituiter GnRH reseptörlerine endojen GnRH dan daha yüksek eğilimle bağlanıp, LH salınımını inhibe eden ilk GnRH antagonistleri 25 yıldan daha uzun bir zaman önce sentezlenmiştir. Ancak bu ürünlerin histaminik yan etkileri, bu ürünlerin klinik kullanımlarını engellemiştir. Histaminik yan etkisi olmayan ilk üçüncü jenerasyon antagonist olan cetrotorelix ile insan dahil çeşitli canlı türlerinde gonadotropin salgılanmasının güvenli ve etkin bir şekilde inhibe edildiği görüldü. Bu etki sırasında reseptörler fonksiyonelliğini yitirmemekte, böylece yeterli doz GnRH ya da agonistleri ile gonadotropin salınımı tekrar oluşabilmekteydi. Fare deneylerinde 2,5 mcg lık doz ile 4 saat gibi kısa bir sürede serum LH seviyesinde >%80 düşüş tespit edilirken, bu etkinin 24 saat gibi bir süre sonrası geri döndüğü görüldü (12). Aynı dozla insanlarda da benzer etki görüldü (118). Faz I çalışmaları antagonist etkisinin doza bağımlı olduğunu ve bu etkinin tedavide esneklik sağlayabileceğini gösterdi (11,70). Böylece, GnRH agonistlerine iyi bir alternatif olabileceği varsayılan Cetrotorelix in, agonist protokolü kadar etkin olup olmadığını araştıran gerek randomize kontrollü, gerekse retrospektif çok sayıda çalışma yapıldı.

Biz çalışmamızda, zayıf over yanıtı olan hastalara antagonist multidoz rejimi ve uzun agonist protokolü ile KOH uygulayarak her iki ilacın etkinliklerini karşılaştırdık.

Bu çalışmada sıklüs iptali oranları açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (%6,66 ya karşı %10). Literatürde bir çalışmada da iptal oranları açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (%15,3 e karşı %17) (119).

Yapılan bir çalışmada antagonistlerin OHSS insidansını ve yüksek cevaplı hastalarda OHSS nedeniyle sıklüs iptal oranlarını azalttığı sonucuna varılmıştır (120). Ancak bizim çalışmamızda OHSS nedeniyle sıklüs iptali olmamıştır.

116 merkezin katıldığı randomize olmayan gözlemsel çalışmada antagonistlerin nispeten kötü sonuç beklentisi olan hastalara kullanıldığı, hastalara <35 yaş, tubal infertilite, ilk tedavi sıklüsü gibi kısıtlayıcı kriterler kullanıldığında gebelik oranlarının hemen hemen

eşit olduğu görülmüştür (agonist: %37,8 e karşı antagonist: %36,7) (79). Bizim çalışmamızda zayıf over yanıtı hastalarda kullanılan long agonist protokolü ile antagonist protokolü karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte gebelik oranları antagonist grubunda biraz daha düşük idi. (%23,3 e karşı %20) (P>0.05)

Diğer çalışmalar incelendiğinde benzer sonuçların alınmış olduğu görülmektedir. Ancak Humaidan ve arkadaşlarının 2005 de yaptıkları çalışmada poor responder hastalarda Long GnRH agonist down regülasyonu protokolü ile karşılaştırıldığında CRASH (Siklüsün 23. günü sc 3 mg cetorelix asetat, takip eden sklüsün 2. gününde 300IU rFSH 8 gün ve 14 mm lik follikül gelişimi sonrası 0.25 mg cetorelix HCG gününe kadar uygulandı.) protokolü ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sayıda follikül, oosit ve transfer edilebilecek embryo elde edildiği gösterilmiştir. Ludwig in retrospektif ve randomize prospektif çalışmaları değerlendirdiği metaanalizinde ve European Cetorelix Çalışma Grubu'nun yayınladığı çok merkezli çalışmada gebelik oranlarının antagonist grubunda daha düşük olduğu, ancak farkın anlamlı olmadığı sonucuna varılmış ve multidoz antagonist kullanımına farklı yaklaşımlar önerilmiştir (121,122). Ludwig antagonist tedavisine sabit günde başlamaktan ziyade foliküler gelişmenin erken safhasının daha az etkilendiği, antagonistlerin kişiye özgün günde başlandığı esnek rejimlerin daha etkili olabileceğini belirtmektedir (121). Antagonist protokolü esnek rejimle sabit günde başlamanın karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek klinik gebelik oranları saptanmıştır (%51,6 ya karşı %44,1) (79).

Yine bir başka çalışmada antagonistlerin sabit günde başlandığı tek doz ve multiple dozlu üç protokol karşılaştırılmış, multiple doz esnek rejimde total kullanılan gonadotropin dozu ve antagonist dozu anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Aynı çalışmada serum E2 seviyesi multiple doz esnek rejimde sabit günde başlanmasına göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (1737 pg/ml ye karşı 1041 pg/ml) (123). Agonist uzun protokolü ile antagonist multiple doz esnek rejiminin karşılaştırıldığı Lautradis ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmasında ise, gebelik oranları açısından antagonist lehine fark oluşmamıştır (%24,1 e karşı %18,5) (124). Bizim protokollerimizde de tedaviyi optimize etmek amacı ile antagonistler multiple doz halinde kullanılmıştır.

Yine bizim tedavi protokollerimizde gonadotropinler hastanın tedavi cevabı beklentisine göre farklı dozlarda başlatılmış ve doz over cevabına göre ayarlanmıştır. Benzer şekilde kişisel gonadotropin dozu ile başlanan ve esnek rejimde antagonistlerin agonist uzun protokolü ile karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarına bakıldığında gebelik açısından tedavi protokolleri arasında diğer çalışmalardan farklı sonuç alınmamıştır (transfer başı klinik

gebelik oranı agonist grubunda %23,3 e karşı antagonist grubunda %20) (119,125).

Toplanan total oosit sayısı ve MII oosit sayısının, ortalama embriyo transfer sayısını ve gebelik oranlarını indirekt olarak etkilediği düşünülmektedir (124). Daha fazla sayıda MII oosit varlığı ile daha yüksek kalitede embriyoların oluşma şansının da artacağı beklenmektedir. Nitekim KOH un da amacı budur. Bu çalışmada toplanan ortalama oosit sayısı agonist grubunda 5,47 ve antagonist grubunda 5,13 olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). İki grup arasında 3. gün embriyo gelişme oranları açısından fark yoktur. Çalışmaların çoğunda gruplar arasında total oosit sayısı açısından fark izlenmezken (119,124,125), Ludwig in metaanalizinde antagonist grubunda ortalama 2,6 oosit daha az toplandığı belirtilmektedir ($p<0,05$) (121) Yine Albano ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında da antagonist grubunda anlamlı düzeyde az sayıda oosit elde edildiği görülmüştür (6 ya karşı 4,1) (122).

Gonadotropin dozunun daha fazla verilmesi ile daha fazla folikül oluşması ve daha fazla oosit toplanabileceği savunulmakla (125) beraber, bizim çalışmamızda agonist grupta kullanılan total gonadotropin miktarı antagonist gruptakinden anlamlı derecede fazla idi ($P<0,05$). Total oosit sayısında anlamlı derecede azlık tespit eden literatürdeki bir çalışmada 11-14 mm folikül sayısı antagonist grupta daha az bulunmuş (4,3 e karşı 3,2 $p<0,05$) ancak diğer boyuttaki foliküllerde sayıca azlık anlamlı düzeyde izlenmemiştir (122). Lee ve arkadaşları çalışmasında antagonist grubunda 10 mm nin üstündeki tüm folikül sayısı ve toplanan total oosit sayısı benzerken, küçük ve orta boyuttaki foliküllerin daha az sayıda olduğunu tespit etmişlerdir (sırası ile $p=0,003$ ve $p=0,007$) (119). Buna benzer bir sonuctan Ludwig'in metaanalitik çalışmasında da bahsedilmektedir (121). Albano nun çalışmasında antagonist grubuna daha kısa sürede daha düşük total doz gonadotropin verilirken (122), bizim çalışmamızda da daha kısa sürede daha az total gonadotropin dozu verilmiştir.

Bir başka neden de Albano ve Lee'nin çalışmalarındaki antagonistlerin sabit günde uygulanması yerine esnek tedavi rejiminin kullanılması olabilir (119,122).

Sonuç olarak, gebelik oranını etkileyebilecek parametreler olan total oosit sayısı ve folikül sayıları açısından antagonist grubu dezavantajlı görülmektedir. Bu durum oluşan embriyo sayısı ve embriyo transfer sayısını etkilemektedir. Antagonist grubunda ortalama 3,48 ve agonist grubunda 3,76 embriyo transferi gerçekleşmiştir ($p=0,056$). Ancak, benzer gebelik oranları elde edilmesi antagosit grubunda yeterli sayı ve kalitede oosit oluşumu elde edilebilmiş olduğunu göstermektedir.

HCG günü total folikül sayılarında olduğu gibi E2 seviyelerinde de istatistiksel anlamlılık olmasa da antagonist grup aleyhine farklılık mevcuttur ($p>0,05$). Literatürde bu fark bazı çalışmalarda anlamlı düzeyde bulunmuştur (10,121,125). Xavier ve arkadaşlarının çalışmasında kişisel gonadotropin dozu ile başlanmış ve antagonist esnek rejimi kullanılmış ve gruplar arasında eşit miktarda gonadotropin dozu kullanılmış ve hCG günü E2 değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (119). Çalışmalardaki bu farklı sonuçlar nedeni ile, hCG günü E2 düzeylerindeki farkın anlamlılığını tedavi düzeninin ve kullanılan gonadotropin dozunun etkileyip etkilemediği konusunda çıkarımda bulunmak henüz olası görülmemektedir.

Tek doz 3 mg cetorelixle uzun protokolü karşılaştırdığı literatürdeki bir çalışmada, antagonist ile tedavide foliküler sıvıda E2 konsantrasyonunun da daha düşük olduğu (572 ye karşı 873 pg/ml), bunun muhtemelen antagonistlerin over hücrelerine olan direkt etkisinden ve daha düşük granüloza hücreleri aromataz aktivitesinden kaynaklanabileceğini görüşü ileri sürülmüştür (10). Bu durumun endometrial reseptiviteyi olumlu yönde etkileyebileceği ve diğer parametreler açısından (fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve gebelik oranları gibi) gruplar arasında fark olmamasının foliküler sağlık için klasik indeks olan E2 konsantrasyonunun geçerli olmayabileceği fikri savunulmuştur (10). Buna karşıt olarak, Buserelin le uzun protokol uygulanmış vakalarla yapılan bir çalışmada östrojenden zengin foliküllerden elde edilen oositlerle daha başarılı fertilizasyon ve gebelik oluşturulabileceği, östrojenin oosit matürasyonu ve başarılı embriyogenez için önemli rol oynadığı bildirilmektedir (126).

Literatürde LH desteği verilenlerle verilmeyen grup arasında toplam oosit sayısı, gebelik oranları, fertilizasyon, implantasyon ve embriyo transfer oranları açısından fark olmadığı, ancak serum E2 konsantrasyonlarının anlamlı derecede LH desteği verilenlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (127,128).

Bazı yayınlarda antagonistlerin direkt olarak over GnRH reseptörleri üzerinde etki yaratabileceği ve yine direkt olarak overden üretilen GnRH ve benzeri peptidlerin etkilenebileceği, bu durumun serum E2 düzeyini etkilediği belirtilmiş, ancak bir çalışma bu over üzerine direkt etki görüşünü desteklememiştir (129). Antagonist sikluslarda progesteron desteğinin gebeliğe olumlu katkısı olduğu düşünülmektedir. Progesteron desteği verilmeyen fareler üzerine deneysel bir çalışmada cetorelix grubunda gebelik %51 iken leuprolide grubunda %88 ($p=0$) ve embriyo gelişimleri sırası ile %34 ve %81 oranlarında bulunmuştur (130). Luteal fazı etkileyen başka bir faktör de final oosit matürasyonunda kullanılan medikasyondur. Yine progesteronla desteklenmemiş antagonist sikluslarda r-hLH ve GnRH analogu ile karşılaştırıldığında final matürasyon için r-hCG verilen sikluslarda lauteal faz

devamlılığı ve serum E2, progesteron konsantrasyonları daha fazla bulunmuştur (119).

Bizim çalışmamızda final oosit matürasyonu için hCG kullanılmış ve luteal faz desteği tüm hastalara transdermal östradiol ve vajinal mikronize progesteron şeklinde verilmiştir. Bir çalışmada ICSI uygulanan iki hasta gurubuna luteal faz desteği olarak vajinal progesteron veya transdermal östradiol ile birlikte vajinal progesteron uygulanmış, östradiol eklenen gurupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek klinik gebelik oranları bulunmuştur.(%14 e karşı %44.p<0.05)(131). Bizim çalışmamızda, gebelik ve devam eden gebelik oranlarının benzer olması luteal faz eksikliği ile ilgili bir sorun oluşmadığını göstermektedir.

Bu sonuçlardan farklı olarak, zayıf cevaplı hastalarda yapılan literatürdeki bir çalışmada ise multidoz antagonist protokolü ile agonist uzun protokole göre iptal oranı (%38,7 ye karşı %34,4), toplanan oosit sayısı (5,89'a 5,61) , fertilizasyon oranı (%71,2 ye %53,6), embriyo transfer sayısı (2,32'ye 1,5) ve transfer başına klinik gebelik oranlarının (%26,3 e%17,6) daha fazla, ancak istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür (132).

Sonuç olarak, birincil etkinlik ölçütleri olan klinik gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları açısından GnRH antagonist multidoz protokolü, agonist uzun protokolüne alternatif olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada, YÜT için KOH programında GnRH antagonist multidoz protokolü ile GnRH agonist uzun protokolüne göre foliküler gelişim ve elde edilen oosit sayıları daha az olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Embriyo gelişim oranı ve gebelik oranları karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Sonuç olarak, zayıf yanıtı hastalar için GnRH antagonistlerinin, GnRH agonistleri ile benzer etkinlikte olduğu söylenebilir. Ancak bu çalışmada vaka sayısının az olması ve literatürde de multimerkezli ya da metaanalitik çalışma sayısının az olması nedeni ile, etkinlik karşılaştırması yapmayı amaçlayan bu tarz çalışmaların multimerkezli, iyi belirlenmiş kriterlerle yapılması daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmesini mümkün kılacaktır.

ÖZET

Giriş: Zayıf over yanıtı hastalarda kontrollü overyan hiperstimulasyon prosedürlerinde, klinik etkinlikleri kanıtlandığında, prematür LH artışını önlemek için, LH ve FSH ta hızlı düşüşe neden olan, uzun desensitizasyon dönemi gerektirmeyen ve böylece bu dönemin yan etkilerini taşımayan GnRH antagonistleri GnRH agonistlerinin yerini alabilir.

Amaç: Bu çalışmada, zayıf over yanıtı hastalarda GnRH antagonist multidoz protokolü ile agonist uzun protokolleri arasında etkinlik açısından fark olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız prospektif olarak düzenlenmiş olup, 01.01.2006-30.03.2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezine başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 60 hastaya GnRH antagonisti veya GnRH agonist uzun protokolleri uygulanmış ve bu iki protokolün etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Agonist gurubunda kullanılan toplam FSH dozu anlamlı olarak daha fazla iken(Agonist gurubunda 3673,3 mIU/ml iken antagonist gurubunda 2595,7 mIU/ml idi.) induksiyon süresi antagonist gurubunda anlamlı derecede kısa idi (agonist gurubunda 11,8 gün, antagonist gurubunda 10,2 gün). Her iki grupta hCG günü E2 düzeyleri, M II oosit sayıları, fertilize oosit sayıları, transfer edilen embryo sayısı ve gebelik oranları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç: Zayıf over yanıtı hastalar için GnRH antagonist tedavisi gebelik sonuçları açısından agonist tedavisine benzer etkinliğe sahiptir.

SUMMARY

Background: In poor responder patients , in controlled hyperstimulation programmes, after proving their clinical effectivities, GnRH antagonists causing rapid decline in LH and FSH, not requiring long desensitization period and so not having the side effects of that period can replace GnRH agonists.

Purpose: In this study, we aimed whether or not there is any difference of effectivity between GnRH antagonist multidose and agonist long protocols in poor responder patients.

Material and method: In our prospectively designed study, that was made in ART Unit of Selçuk University, Meram Faculty of Medicine between the period of 1st Oct 2006-30 th May 2007, we gave antagonist multidose protocol or agonist long protocol to 60 patients those have chosen according to the previously defined criterias, were compared.

Results: In the antagonist group duration of stimulation was significantly lower (11,8 days in agonist group and 10,2 days in antagonist group) and consumption of gonadotrophins were significantly higher in the agonist group (Agonist group 3673,3 mIU/ml and in the antagonist group 2595,7 mIU/ml). The E2 concentrations on the day of hCG, the number of oocytes retrieved , the number of embryos transferred and the clinical pregnancy rates were similar for both groups.

Conclusion: GnRH antagonist treatment has similar effectivity to agonist treatment according to pregnancy results in poor responder patients .

KAYNAKLAR

- 1- Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6 th edition. 1999:84,171,213,236,1013,1075,1097,1133.
- 2- Scott R. T, Hofmann G, E. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril. 1994;62:1-11.
- 3- Bongso A. Handbook on Blastocyst Culture. 1999:13,21
- 4- Tietze C, Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women, Fertil Steril 8:89,1957
- 5- Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A, The age related decline in female fecundity:a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization, Fertil Steril 65:783,1996.
- 6- Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AG, Embryo quality and developmental potential is compromised by age, Ağa Obstet GynecolScand80:169,2001.
- 7- Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2001 assisted reproductive technology success rates, Centers far Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2003.
- 8- Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 633-668.
- 9- Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 83-101.
- 10- Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C, et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). Human Reproduction 2001;16(12):2533-2539.
- 11- Shapiro DB. An overviewv of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction. Fertility and Sterility 2003; 80 Suppl 1:S1-7.

- 12- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8(3):279-290.
- 13- Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a VVHO meeting*. Geneva: VVHO, 2002, pp 102-125.
- 14- Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(129): 4177-4188.
- 15- Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
- 16- The ASHRE Capri VVorkshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-732.
- 17- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S , Matta J, Ellis LM, Liu HC, Jones GS, Rosenwaks Z, The value of basal and /or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 50:298,1988.
- 18- Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ, High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3 : impact on follicular development and IVF outcome , *J Assist Reprod Genet* 18 :499, 2001.
- 19- Carmina E, Lobo RA. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 939-961.
- 20- Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
- 21- Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). VVHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm-servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, 2002, sf 60-61.
- 22- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD, Postovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure, *Human Reproduction* 13:394, 1998.
- 23- Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR, Luteal phase defect: the sensitivity and spesificity of dignostic methods in common clinical use, *Fertil Steril* 62:54, 1994.

- 24- Miller PB, Soules MR, The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women, *Obstet Gynecol* 87:13,1996.
- 25- Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J, Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results, *Gynecol Endocrinol* 8:1,1994.
- 26- Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA, Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours, *Fertil Steril* 66:435,1996.
- 27- Wentz AC, Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects, *Clin Obstet Gynecol*,22:169,1979.
- 28- Wentz AC, Endometrial biopsy in the evaluation of infertility, *Fertil Steril* 33:121,1980.
- 29- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5(2): 247-250.
- 30- Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reproduction Update* 1996, 2(6):483-506.
- 31- Amin M, Abdel-Kareem O, Takekida S, et al. Up-date management of non-responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Kobe J Med. Sci.* 2003; 49(3): 59-73.
- 32- Mithwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Human Reproduction* 2003; 18(8): 1588-1597.
- 33- Evers JLH, Hoons HW, Lond JA, et al. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13(5): 1206-1209.
- 34- George SS, Gearge K, Irwin C, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomised, controlled trial. *Human Reproduction* 2003; 18: 299-304.
- 35- Mithwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and Sterility* 2001; 75(2): 305-309.

- 36- Hillier SG. The Parkes's Lecture Controlled Ovarian Stimulation in Women. *Journal of Reproduction and Fertility* 2000; 120: 201-210.
- 37- Balosch J, Fabreques F, Creus M, et al. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for ovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomised comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Human Reproduction* 2001; 4: 462-456.
- 38- Christin-Maitre S, Hugues N. A comparative randomized, multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2003; 18(8): 1626-1631.
- 39- Lidor AL, Goldenberg M, Cohen S, et al. Management of women with polycystic ovary syndrome who experienced premature luteinization during clomiphene citrate treatment. *Fertility and Sterility* 2000; 74(4). 749-752.
- 40- Cahil DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? *Human Reproduction* 2002; 17(5): 1135-1140.
- 41- Guzik DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Faik RJ, Peterson EP, Stenkampf MP, Efficacy of treatment of unexplained infertility, *Fertil Steril* 70:207,1998.
- 42- Klein NA, Battaglia DE, Fujimato VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR, Reproductive ageing accelerated ovarian follicular development associated with monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1038, 1996.
- 43- Seifer DB, Scott RT, Jr., Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR, Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone, *Fertil Steril* 72:63, 1999.
- 44- Reame NE, Wyman TL, Philips DJ, de Kretser DM, Padmanabhan V, Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of ageing cycling women, *J Clin Endocrinol Metab* 83:3302, 1998.
- 45- Santarano N, Adel T, Skurnick JH, Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women, *Fertil Steril* 71:658,1999.
- 46- Lass A, Silye R, Abrams D-C, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RML,

- Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve, *Hum Reprod* 12:1028,1997.
- 47- Vollman RF, The menstrual cycle, In: Friedman E, ed., *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*, W.B: Saunders Co., Philadelphia 1977.
 - 48- Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR, Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicle development, *J Clin Endocrinol Metab* 87:5746,2002.
 - 49- Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER, Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women, *Hum Reprod* 18:495,2003
 - 50- Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR, Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1946, 1996.
 - 51- Donnez J, Joudel P, what are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 17:1424,2002.
 - 52- Mastrominas M, Pistofidis GA, Dimitropoulos K, Fertility outcome after outpatient hysteroscopic removal of endometrial polyps and submucous m
Gynecol Laparosc 3(suppl):S 29,1996
 - 53- Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Human Reproduction Update* 1998; 4(1): 83-101.
 - 54- Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), *Basic and clinical pharmacology*. California: McGraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
 - 55- Hughes EG, Federkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA, The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: meta-analysis of randomised controlled trial, *Fertil Steril* 58:888,1992
 - 56- Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong fh, Themmen AP, Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian

reserve , Hum Reprod 17: 3065,2002

- 57- Meldrum D, GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization , Obstet Gynecol 44:314,1989.
- 58- Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernardts JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J, Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF : a prospective randomized, double blind, placebo-controlled study, Hum Reprod 15-2333,2000.
- 59- Daya S, Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles, Cochrane Database SystRev CD001299,2000
- 60- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W, Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression, Fertil Steril 50:400, 1988.
- 61- Urbancsek J, Witthaus E, Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization, Fertil Steril 65:966, 1996.
- 62- Ron-El R, Hermann A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E, Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropins protocols in arandomized prospective study , Fertil Steril 55:574,1991.
- 63- Thatcher SS, Jones EE, Decherney AH, ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization, Fertil Steril 52:812, 1989.
- 64- Karande VC, Scott RT, Jones GS, Muasher SJ, Non-functional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during in vitro fertilization, Hum Reprod, 5:431,1990.
- 65- Rizk B, Tan SL, Kingsland C, Steer C, Mason BA, Campbell S, Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization, Fertil Steril, 54:661,1990.
- 66- Balasch J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, Fabregues F, Vanrell JA, Suppression of LH during ovarian stimulation ; analysing threshold values and effects ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH, Hum Reprod 16:1636,2001.

- 67- Ueno J, Oehninger S, Bryzski KT, Acosta AA, Philput B, Muasher SJ, Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated in vitro fertilization cycles and its correlation with outcome, *Hum Reprod* 6:901,1991
- 68- Check JH, Nowroozi K, Choe J, Lurie D, Dietterich C, The effect of endometrial thickness and echo pattern on in vitro fertilization outcome in donor oocyte-embryo transfer cycle, *Fertil Steril* 59:72, 1993.
- 69- Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 839-873.
- 70- Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):322-331.
- 71- Teresa VViesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* 2002; 2(3).215-227.
- 72- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R, The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation, *Hum Reprod Update* 8:279,2002
- 73- Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K, Ovarian stimulation for assisted reproduction with hMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol : a prospective uncontrolled phase III study , *Hum Reprod* 15:1015, 2000.
- 74- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K, Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis, *Arch Gynecol Obstet* 265:175,2001.
- 75- The Ganirelix Dose-Finding Study Group, A double - blind , randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon), *Hum Reprod* 13:3023,1998.
- 76- de Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC, Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (orgalutran/antagon Ferft S Yerz/ 75:688,2001.

- 77- The Ganirelix Dose-finding study group, A double blind , randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon), *Hum Reprod* 13:3023 ,1998.
- 78- Albano C, J, Camus M, Riethmüller-Winzen H , Siebert-Weigel M, Diedrich K, Van Steirteghem AC, Devroey P, Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *FertilSteril* 67:917,1997.
- 79- Griesinger G, Felferbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation: a treatment regimen of clinician's second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* 2005; 20(9):2373-2375.
- 80- Ludwig M , Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, Diedrich K, Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF : results of a prospective , randomized study, *Hum Reprod* 17:2842, 2002
- 81- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R, The use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer : a dose finding study of 3 versus 2 mg *Hum Reprod* 13:2411, 1998
82. M.H . Mochtar, on behalf of The Dutch Ganirelix Study Group, The effect of an individualized GnRH antagonist protocol on folliculogenesis in IVF/ ICSI, *Hum Reprod* Vol. 19, No. 8 pp. 1713-1718,2004
- 83- Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanağaoğlu K, Smits J, Van Steirteghem A, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin-releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002; 78:1025-9.
- 84- Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J and Pellicer A (2004) Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization - embryo transfer patients. *Fertil Steril* 81,562-566.

- 85- Efstratios M, Kolibianakis K, Kostas Zikopoulos, Johan Smits, Michel Camus, Herman Tournaye, Andre C. Van Steirteghem, Paul Devroey, Administration of gonadotropin releasing hormone antagonist from day 1 of stimulation in in vitro fertilization, *Fertility and Sterility* Vol 82., No.1 July 2004.
- 86- Ron-EI R, Lazrel A, Schachter M, et al. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):318-321.
- 87- Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* 1998; 13(9): 2411-2414.
- 88- Olivennes F, Belcisch-Allart J, Emperaire JC, et al. Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertility and Sterility* 2000; 73(2):314-320.
- 89- Wikland M, Bergh C, Borg K, Hillensjo T, Howles CM, Knuttson A, Nillsson L, Wood M, A prospective, randomised comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI, *Hum Reprod* 16:1676,2001.
- 90- Schats R, Sutter PD, Bassil S, et al. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. *Human Reproduction* 2000; 15(8): 1691-1697.
- 91- Frydman R, Howles CM, Truans F. A double-blind, randomised study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH, Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 520-525.
- 92- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, et al. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction* 2001; 16(6): 1086-1091.
- 93- Loh S, VVang JX, Mathevs CD. The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. *Human Reproduction* 2002; 17(5): 1207-1211.
- 94- Lashen H, Ledger W, Bernal AL, et al. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1999;

- 14:712-715.
- 95- Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Human Reproduction Update* 2000; 6(2): 122-131.
- 96- Burgues S; Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in VVHO group I unovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Human Reproduction* 2001; 16(12):2525-2532.
- 97- The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. *Human Reproduction* 2000;15(7): 1446-1451.
- 98- Driscoll GL, Tyler JPP; Hangan JT, et al. A prospective, randomised, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Human Reproduction* 2000; 15(6): 1305-1310.
- 99- Hskowitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GNRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GNRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report. *Human Reproduction* 2000; 15(9): 1965-1968.
- 100- Pritts EA, Atvwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction* 2002; 17(9): 2287-2299.
- 101- Phelps JY, Levine AS, Hickmany TN, et al. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertility and Sterility* 1998; 69(6): 1015-1019.
- 102- Wikland M, Borg J, Hambeyer L, et al. Simplification of IVF: minimal monitoring and the use of subcutaneous highly purified FSH administration for ovulation induction. *Human Reproduction* 1994; 9(89): 1430-6.
- 103- Manzi DL, Thorton KL, Scott LB, Nulsen JC, The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response, *FertiI Steril* 62:251,1994.

- 104- Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL, High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome, *Fertil Steril*, 65:961,1996.
- 105- Schatcher M, Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Bern O, Ron-el R, Improvement of IVF outcome in poor responders by discontinuation of GnRH analogue during the gonadotropin stimulation phase - a function of improved embryo quality, *J Assist Reprod Genet* 18:197,2001
- 106- Pinkas H, Orvieto R, Avrech OM, Rufas O, Ferber A, Ben-Rafael Z, Fisch B, Gonadotropin stimulation following GnRH -a priming for poor responders in in-vitro fertilization - embryo transfer programs, *Gynecol Endocrinol* 14:11,2000.
- 107- Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z, Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels, *Fertil Steril* 62:343,1994.
- 108- Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD, Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophins for in vitro fertilization in poor responders, *Fertil Steril* 65:796,1996.
- 109- Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW, Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 69:419,1998.
- 110- Copperman AB, Antagonists in poor-responder patients, *Fertil Steril* 80 (suppl I): S16,2003.,
- 111- Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2003; 9(1): 61-76.
- 112- Liv J, Nagy Z, Jaris H, et al. Analysis of a 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Human Reproduction* 1995; 10(10): 2630-6.
- 113- Schlegel PN, Girardi SK. In vitro fertilization for male factor infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(3): 709-716.
- 114- Malter HE, Cohen J. Intracytoplasmic sperm injection: technical aspects. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted*

- reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 126-133.
- 115- Nagy ZP, Liu J, Joris H, et al. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Human Reproduction* 1995; 10(5): 1123-9.
- 116- De Vos A, Van Steirteghem A. Gamete and embryo manipulation. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc., 5th ed, 2004, pp 875-898.
- 117- Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection: micromanipulation in assisted fertilization. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a VVHO meeting*. Geneva: VVHO, 2002, pp 134-141.
- 118- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 1:1-8,2005.
- 119- Xavier P, Gamboa C, Calejo L, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (buserelin) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 120: 185-189.
- 120- Ragni G, vegetti W, Riccaboni A, et al. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* 2005; 20(9):2421-2425.
- 121- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive Technologies compared to the long protocol. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265:175-182.
- 122- Albano C, Felferbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomised phase III European study comparing the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Human Reproduction* 2000; 15(3):526-531.
- 123- Ludwig M, Katalinic A, Banz C, et al. Tiloring the GnRH antagonist cetorelix acetate to individual patient's needs in ovarian stimulation fro IVF: results of a prospective, randomized study. *Human reproduction* 2002; 17(11):2842-2845.
- 124- Lautradis et al. A modified gonadotrophin- releasing hormone (GnRH) antagonist

- protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertility and Sterility* 2004; 82(5): 1446-1448.
- 125- Del Gadillo JC, Siebzehrübl E, Dittrich R, et al. Comparison of GnRH agonist and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 102:179-183.
- 126- Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, et al. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 1999; 72 (2):240-244.
- 127- Cedrin-Durnerin I, Grange-Dujardin D, Laffy A, et al. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human reproduction* 2004; 19(9). 1979-1984.
- 128- Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K, et al. Recombinant luteinising hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Human Reproduction* 2005; 20(5): 1200-1206.
- 129- Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K., Embryo implantation and GnRH antagonists: Ovarian actions of GnRH antagonists. *Human Reproduction* 2001; 16(4):608-611.
- 130- Torres Mde M, Donadio N, Donadio NF, et al. Comparison of embryo implantation in Wistar rats that underwent ovarian stimulation using exogenous gonadotropins associated with cetrorelix acetate or leuprolide acetate. *Fertility and Sterility* 2005; 84,suppl 2, October: 1235-1240.
- 131- Görkemli H, Ak D, Akyürek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2004;58:140-144.
- 132- Cheung LP, Lam PM, Lok IH, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2005;20(3):616-621.

TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalındaki Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisasım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu'na, asistanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım değerli öğretim üyelerim; Prof. Dr. M. Nedim Çiçek, Prof. Dr. Metin Çapar, Doç. Dr. Ali Acar, Doç. Dr. Çetin Çelik, , tez hocam sayın Doç. Dr. Hüseyin Görkemli, Yrd. Doç. Dr. Kazım Gezginç, Yrd. Doç. Dr. Osman Balcı ve Yrd. Doç. Dr. Suna Özdemir'e,

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

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem, babam ve kız kardeşlerime, teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Aybike Tazegül

Konya/2007