



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**IVF SİKLUSLARI ÖNCESİ OVARYAN KİST TEDAVİSİNDE OKS
KULLANIMI-GONADOTROPİN AGONİST KULLANIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI, IVF SONUÇLARINA ETKİSİ**

NURAY YUSİFLİ

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET SÜHHA BOSTANCI

2023-SAKARYA

T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**IVF SİKLUSLARI ÖNCESİ OVARYAN KİST TEDAVİSİNDE OKS
KULLANIMI-GONADOTROPİN AGONİST KULLANIMININ
KARŞILAŞTIRILMASI, IVF SONUÇLARINA ETKİSİ**

NURAY YUSİFLİ

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MEHMET SÜHHA BOSTANCI

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Program türü :Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı :Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Sahibi :Nuray Yusifli

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı :IVF Siklusları Öncesi Ovaryan Kist Tedavisinde OKS Kullanım
-Gonadotropin Kullanımının Karşılaştırılması, IVF Sonuçlarına Etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Mehmet Sühha Bostancı		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 22/07/2022 tarih ve 155068 sayılı onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Nuray YUSİFLİ

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama aşamasında engin bilgi, deneyimlerini benimle paylaşan ve hocalığının yanı sıra bana abilik yapan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Sühha Bostancı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca emek ve bilgilerini esirgemeyen, mesleki ve bilimsel tecrübeleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Selçuk Özden, Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu, Prof. Dr. Nermin Akdemir, Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı ve Dr. Öğretim Üyesi Osman Köse'ye teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresinde bilgilerini benimle paylaşan birlikte yeni tecrübeler kazandığım uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, klinik ebe, hemşire, sekreter ve personellerine teşekkür ederim.

Tüp Bebek Ünitesi'nde uzun süre beraber çalıştığım hemşire, ebe, embriyolog ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

İster eğitim-öğretim hayatımda isterse de kendi kararlarımda beni hep destekleyen yanımda olan canım anneme, babama, abime ne kadar teşekkür etsem az.

Hayatıma geç dahil olsalar da neşe kaynağım olup, bana her türlü desteklerini esirgemeyen değerli eşim, hayat yoldaşım ve ikinci aileme sonsuz teşekkürler.

İyi ki varsınız!

Saygılarımla

Dr. Nuray YUSİFLİ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite Tanımı, Değerlendirmesi	3
2.2. İnfertilite Nedenleri	3
2.3. Normal Menstrüel Siklus Fizyolojisi	4
2.3.1. Endometrial siklus	5
2.3.1.1. Proliferatif faz	6
2.3.1.2. Sekretuar faz	6
2.3.1.3. Menstruasyon kanaması.....	7
2.3.2. Ovaryan siklus.....	7
2.3.2.1. Foliküler faz.....	7
2.3.2.1.1. Primordial folikül.....	8
2.3.2.1.2. Preantral folikül	9
2.3.2.1.3. Antral folikül.....	9
2.3.2.1.4 Preovulatuvar folikül	10
2.3.2.2. Ovulasyon	10
2.3.2.3. Luteal faz	11

2.3.2.4. Korpus luteum.....	12
2.4. Overde Oogonal Multiplikasyon ve Oosit Oluşum Evresi.....	13
2.5. Neonatal Ovaryum	14
2.6. Çocuklukta Over.....	14
2.7. Erişkin Ovaryumu	14
2.8. Over Kistleri	15
2.9. Kombine Oral Kontraseptifler.....	16
2.9.1. Etki mekanizması	17
2.9.2. Ovaryan kist tedavisi	18
2.10. GnRH Salgılanması	18
2.10.1. GnRH agonist.....	19
2.10.2. GnRH antagonist.....	21
2.11. İn vitro fertilizasyon (IVF)	21
2.12. Intrastoplazmik Sperm İnjesiyonu (İCSİ)	21
2.13. KOS Protokolleri	22
2.14. Oosit Pick-up.....	23
2.15. Oosit Derecelendirilmesi	23
2.16. Embriyo Derecelendirilmesi.....	23
2.16.1. Blastokist embriyo derecelendirmesi	24
2.17. Embriyo Transferi.....	24
2.18. Dondurulmuş Embriyo Transferi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
6. KAYNAKLAR	63
7. EK	71

7.1. EK-1	71
ÖZGEÇMİŞ	72



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AF	: Antral folikül
AMH	: Anti Müllerian Hormon
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMI	: Beden kitle indeksi
CC	: Klomifen Sitrat
E ₂	: Östrodiol
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FET	: Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi / Frozen embriyo transferi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRHa	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonist
GnRHant	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Antagonist
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IUI	: Intra uterin inseminasyon
IVF	: In vitro fertilizasyon
KOS	: Kontrollü overyan stimülasyon
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LH	: Luteinizan Hormon
M2	: Metafaz-2
OHSS	: Overyan hiperstimülasyon sendromu
OKS	: Oral Kontraseptifler
OPU	: Oosit toplama-Oosit pick up
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
SERM	: Seçici östrojen reseptör modülatörü
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TET	: Taze embriyo transferi

TVUSG : Transvajinal ultrasonografi
YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri
WHO : Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Majör hipofiz ve gonadal hormonlardaki siklik değişiklikler	5
Şekil 4.1. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ET/FET dağılımı	30
Şekil 4.2. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi	39
Şekil 4.3. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi	40
Şekil 4.4. OKS kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi	42
Şekil 4.5. OKS kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi	43
Şekil 4.6. GnRHa kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi	43
Şekil 4.7. GnRHa kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi.....	44
Şekil 4.8. Tüm hastalarda ET/FET gruplarına göre kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi	44
Şekil 4.9. Tüm hastalarda ET/FET gruplarına göre E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi.....	45
Şekil 4.10. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün Grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi.....	49
Şekil 4.11. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi.....	49
Şekil 4.12. OKS kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi.....	52
Şekil 4.13. OKS kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi	52
Şekil 4.14. GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi	53

Şekil 4.15. GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi	54
Şekil 4.16. Tüm hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi	54
Şekil 4.17. Tüm hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi	55
Şekil 4.18. OKS kullanan hastalarda klinik gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre	57
Şekil 4.19. GnRHa kullanan hastalarda klinik gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına	57
Şekil 4.20. Tüm hastalarda klinik gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Kombine Oral Kontraseptifler	16
Tablo 2.2. GnRH agonistleri, formülasyonları, dozları ve uygulama şekilleri	20
Tablo 4.1. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin demografik özelliklerin dağılımı	29
Tablo 4.2. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ET/FET dağılımı	29
Tablo 4.3. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin demografik özelliklerin ET ve FET gruplarına göre dağılımı	31
Tablo 4.4. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda infertilite nedenleri ve sürelerinin dağılımı	32
Tablo 4.5. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda infertilite nedenleri ve süreleri ET ve FET gruplarına göre dağılımı	33
Tablo 4.6. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda gebelik öyküleri dağılımı	34
Tablo 4.7. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda gebelik öyküleri ET ve FET gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 4.8. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal hormon düzeylerinin dağılımı	36
Tablo 4.9. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal hormon düzeylerinin ET ve FET gruplarına göre dağılımı	37
Tablo 4.10. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin kist tipleri, kist çapları ve E2 düzeylerinin dağılımı	38
Tablo 4.11. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin kist tipleri, kist çapları ve E2 düzeylerinin ET ve FET gruplarına göre dağılımı	41
Tablo 4.12. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal ultrasonografideki AF sayılarının ve OPU zamanı toplanan oosit sayılarının dağılımı.....	45
Tablo 4.13. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal ultrasonografideki AF sayılarının ve OPU zamanı toplanan oosit sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı	46

Tablo 4.14. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin GV, M1, M2 ve Fertilize oosit sayılarının dağılımı	47
Tablo 4.15. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin GV, M1, M2 ve Fertilize oosit sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı	47
Tablo 4.16. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin Grade 1 ve toplam embriyo sayılarının dağılımı	48
Tablo 4.17. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin Grade 1 embriyo sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı	50
Tablo 4.18. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda elde edilen gebelik sayılarının dağılımı	55
Tablo 4.19. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda elde edilen gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı	56

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: IVF öncesi bazal ultrasonografide saptanan ovaryan kistler, tedavilerin gecikmesine neden olabilmektedir. Bu kistlerin yönetimi ve tedavisi günümüzde halen netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda IVF öncesinde, over kisti tedavisi için OKS ve GnRHa kullanımı, IVF sonuçlarına etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada Mayıs 2019 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi'nde bazal ultrasonografide over kisti bulunan hastalarda IVF öncesi OKS ve GnRHa tedavisi uygulanan iki grup oluşturuldu. OKS olarak 4. kuşak KOK ilaç, GnRHa olarak 3,75 mg Leuprolide asetat uygulanan hastalar çalışmaya alındı. TET ve FET'lerin her ikisi çalışmaya alındı. Gruplar demografik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası kist çapları, E2 düzeyleri, M2 oosit sayısı, fertilizasyon oranı, gradel embriyo sayısı ve klinik gebelik sonuçları yönünden karşılaştırıldı.

BULGULAR: OKS ve GnRHa grupları Yaş, BMI, AMH yönünden benzerdi. OKS ve GnRHa grupları arasında kist tipleri, çapı ve E2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. OKS ve GnRHa kullananlarda ayrı ayrı olmak üzere kist çapı yönünden tedavi öncesi ve sonrası arasında ($p^2 < 0,001$), E2 düzeyleri yönünden ise bazal, tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p^3 < 0,001$). Her iki grup arasında M2 ve Fertilize oosit, grade 1 embriyo sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. OKS + ET grubunda klinik gebelik %18,2; FET grubunda ise %25'dir ($p=1,000$). GnRHa + ET grubunda klinik gebelik %33,3; FET grubunda ise %20,8 olarak sonuçlanmıştır ($p=0,603$).

SONUÇ: Son zamanlarda GnRHa'dan GnRHant IVF protokollerine geçiş olması dolayısıyla, siklus başlangıcındaki ovaryan kistlerin tedavisi ve E2 yüksekliği için GnRHa uygulamasını karşılaştıran çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamız, IVF öncesi GnRHa'nın, ovaryan kistleri tedavi edebileceğini göstermiştir. Gebelik sonuçları üzerinde fark tespit edilmemiştir. Bu tedavi uygulanan kadınlarda yapılmış geniş serili olgu gruplarının verilerinin karşılaştırıldığı prospektif, randomize, kontrollü araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: GnRH agonist, IVF, Oral kontraseptif, ovaryan kist

ABSTRACT

COMPARISON OF OCP USE GONADOTROPIN AGONIST USE IN THE TREATMENT OF OVARIAN CYSTS BEFORE IVF CYCLES, ITS EFFECT ON IVF RESULTS

INTRODUCTION AND AIM: Ovarian cysts detected in basal ultrasonography before IVF may cause delay in treatment. The management and treatment of these cysts is still unclear today. In our study, it was planned to investigate the effects of using OCP and GnRHa for ovarian cyst treatment before IVF and their effects on IVF results.

MATERIALS AND METHODS: In this study, between May 2019 and July 2022, two groups were formed in Sakarya Training and Research Hospital Korucuk Campus Center for Assisted Reproductive Techniques, in which patients with ovarian cysts on basal ultrasonography were treated with OCP and GnRHa before IVF. Patients who were administered 4th generation COC drug as OCP and 3,75 mg Leuprolide acetate as GnRHa were included in the study. Both Fresh ET and FETs were included in the study. The groups were compared in terms of demographic characteristics, cyst diameters before and after treatment, E2 levels, M2 oocyte count, fertilization rate, grade1 embryo count and clinical pregnancy outcomes.

RESULTS: OCP and GnRHa groups were similar in terms of age, BMI, and AMH. There was no statistically significant difference between the OCP and GnRHa groups in terms of cyst types, diameter and E2 levels. A statistically significant difference was found between pre- and post-treatment in terms of cyst diameter ($p < 0.001$) and basal in terms of E2 levels, and between before and after treatment in OCP and GnRHa users separately ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of M2 and Fertilized oocyte, grade 1 embryo counts. Clinical pregnancy in the OCP + Fresh ET group was 18.2%; In the FET group, it is 25% ($p=1,000$). Clinical pregnancy in the GnRHa + Fresh ET group was 33.3%; In the FET group, it was 20.8% ($p=0.603$).

CONCLUSION: Due to the recent transition from GnRHa to GnRHant IVF protocols, studies comparing GnRHa administration for the treatment of ovarian cysts at the beginning of the cycle and E2 elevation are limited. Our study has shown that pre-IVF GnRHa can treat ovarian cysts. No difference was found on pregnancy outcomes. There is a need for prospective, randomized, controlled research results comparing the data of large-series case groups in women undergoing this treatment.

Keywords: GnRH agonist, IVF, Oral contraceptive, ovarian cyst

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İn vitro fertilizasyon (IVF) işlemi spontan gebelik oluşmayan çiftlerin tedavisinde kullanılan son basamak işlemidir. En önemli faktör, artan ileri yaş gebelik istemleri ve çeşitli çevresel nedenlerle gebeliklerin daha geç yaşa ertelenmesi söz konusudur. Özellikle azalmış over rezervi olan ve/veya ileri yaş olan kadınlarda IVF siklusuna başlarken fonksiyonel/basit over kistleri saptanabilir. Fonksiyonel over kistleri ovulasyona bağlı olarak gelişerek, sadece üreme çağındaki kadınlarda görülür. Fonksiyonel over kistleri kadınlarda en sık görülen kistik yapılardır. Nonneoplastik adneksiyal kitlelerden de en sık görüleni fonksiyonel kistlerdir. Bu kistler benign yapıda olup, genellikle semptom vermez ve cerrahi müdahale gerekli değildir. Fonksiyonel kist kavramına, korpus luteum ve hemorajikum, teka lutein kistleri ile gebelik luteoması dahil edilmektedir. Ultrasonografide ince, düzgün duvarları olan ve septasyon, solid görünümü veya renkli Doppler incelemede internal kan akımı olmayan, yuvarlak veya oval anekoik bir yapı olarak tanımlanır.

Kist saptanan durumlarda; IVF siklusuna başlayıp başlamama kararı klinisyen için önem teşkil eder. Genellikle bazal ultrasonografi günü bakılan serum östrodiol (E2), Luteinizan hormon (LH) ve progesteron değerine göre bu karar verilmektedir. Bu kararı verirken ayrıca saptanan kistin boyutu, kist sayısı ve antral folikül sayısı da önemlidir. Özellikle ileri yaş hastalar için; siklusa başlama veya erteleme kararı önemlidir. Siklus öncesi kist aspirasyonu yaklaşımı ile aspirasyon yapılmaksızın siklusa başlanması arasında fark tespit edilmediğinden, günümüzde siklus öncesi kist aspirasyonu yaklaşımı terk edilmiştir. Bizim çalışmamızda da kistin aspire edilerek IVF siklusu başlanan hasta bulunmamaktadır.

IVF sikluslarına başlamadan önce izlenen kistlerin tedavisinde kombine oral kontraseptif (KOK) ile bir ön tedavi yapılabilir. KOK hem progesteron hem de östrojen içerir. Bu ön tedaviler kadının kendi hormon üretimini baskılar ve IVF sikluslarında kadının hormon tedavisine yanıtını iyileştirebilir. Bu sayede kist oluşumu ve sayısı azaltılabilir, gebelik sonuçları üzerine olumlu etkileri olabilir.

Leuprolide asetat; endometriozis, uterin fibroidler, puberta prekoks ve IVF teknikleri dahil olmak üzere çeşitli klinik uygulamalar için kullanılan, güçlü bir Gonadotropin stimüle edici hormon (GnRH) agonisti olan, sentetik bir nonapeptittir. Leuprolide asetatın temel etki mekanizması LH ve folikül stimulan hormon (FSH) salgılanmasını baskılamaktır. Buna bağlı olarak gonadal seks steroid üretimi baskılanır. GnRHa'nın üreme tedavisine yardımcı olma değeri, erken LH piki insidansını ve dolayısıyla erken luteinizasyonu azaltma etkilerinden kaynaklanmaktadır. LH'deki azalma, daha düşük over androjen konsantrasyonları ile sonuçlanır, bu da gelişmiş oositlere yol açar. Bu tez çalışmasında, başvuru muayenesinde ultrasonografide over kisti tespit edilen infertil hastalarda, IVF öncesi ovaryan kist tedavisinde OKS ve GnRH agonisti uygulanan grupların karşılaştırılmasını ve IVF sonuçlarına etkisini araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Tanımı, Değerlendirmesi

İnfertilite, psikolojik, demografik, ekonomik ve tıbbi etkileri olan, yüksek prevalansta görülen bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ortalama infertilite sıklığı %10-15'tir (Mascarenhas ve ark., 2012). İnfertilitenin doğru yönetimi için infertilite ve subfertilitenin iyi tanımlanmış olması gerekir. Subfertilite genellikle istenmeyen, gebe kalmama süresinin uzaması ile azalmış doğurganlığı tanımlar. Gebeliklerin çoğu (%80), fertil fazda cinsel ilişki ile ilk ayda meydana gelir (Gnoth ve ark., 2005). İnfertilite ise, en az on iki ay boyunca korunma olmaksızın düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. 35 yaş üzeri kadınlarda ise detaylı anamnez ve fizik muayene ile bu süre altı ay olarak kabul edilmektedir. İnfertilite primer ve sekonder olarak 2 alt başlıkta tanımlanabilir. Primer infertilite hiç gebe kalmayan gruba, sekonder infertilite ise daha önce canlı doğum ile sonuçlanmamış olsa bile gebelik oluşan gruba tanımlamak için kullanılmaktadır (Thoma ve ark., 2013).

İnfertilite tedavisi için hastalığın etiyopatogenezinin doğru belirlenmesi çok önemlidir. Etiyoloji sebeplerini araştırmak için histerosalfingografi (HSG), ultrasonografi, bazal hormon profili ve antral follikül (AF) sayımının bakılması önerilir. Spermiyogram testi de erkek faktörü açısından yapılır. Yapılan tetkiklerin sonuçlarına göre tedavi protokolu belirlenir.

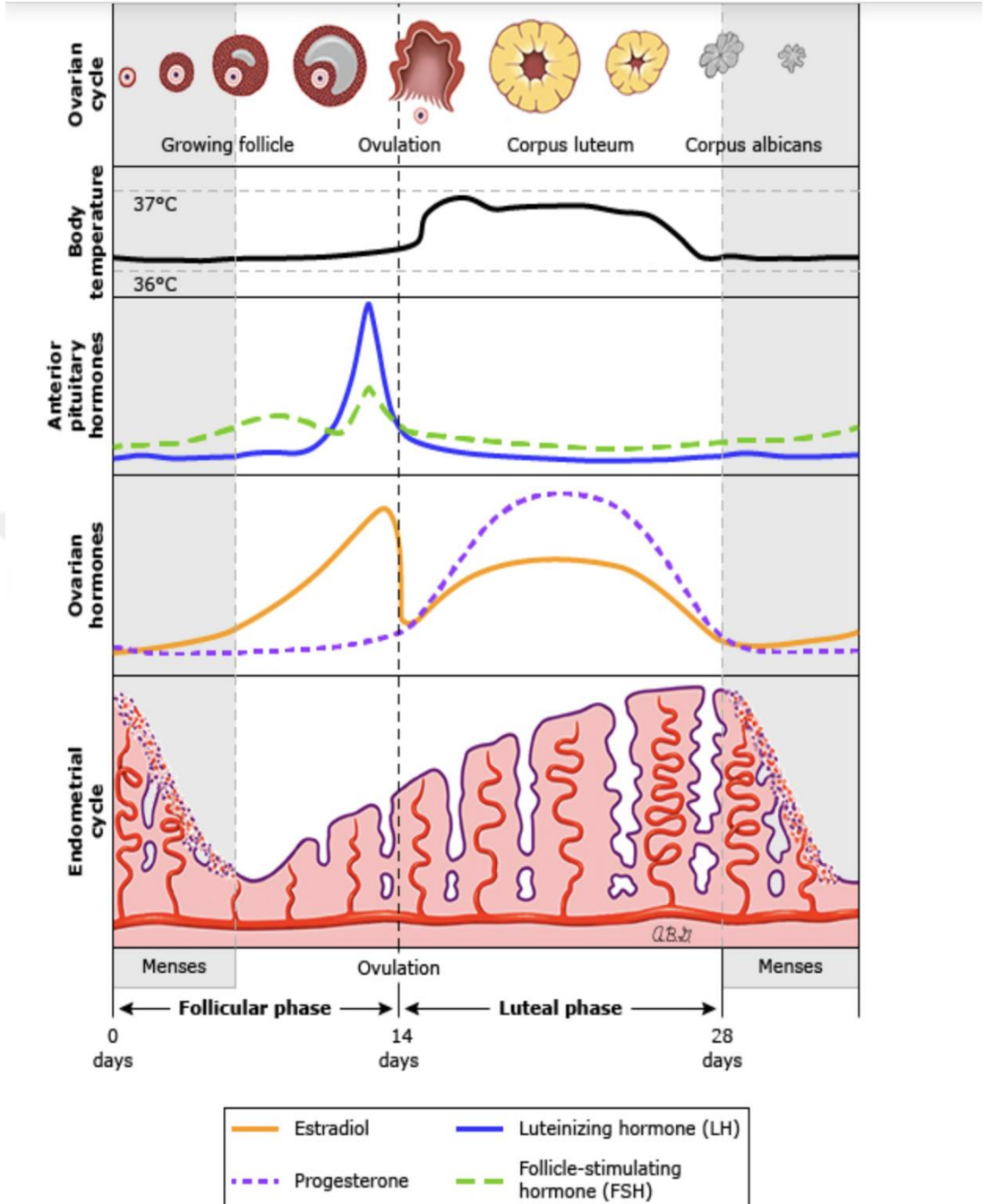
2.2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin başlıca nedenleri arasında ovulatuvar disfonksiyon (%20-40), tubal ve peritoneal patoloji (%30-40) ve erkek faktörü (%30-40) bulunur. Uterus patolojisi daha nadir olarak görülür ve geri kalan olgularda infertilite nedeni büyük ölçüde açıklanamamaktadır (Speroff, 2020). Her bir infertilite nedeninin prevalansı yaşa göre değişir. Ovulasyon disfonksiyonu genç hastalarda, yaşlılara kıyasla daha sık görülür. Tubal ve peritoneal faktörler genç ve yaşlılarda benzer bir prevalansa sahiptir. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite ise ileri yaş çiftlerde daha sık görülür (Maheshwari ve ark., 2008).

2.3. Normal Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Menstrüel siklus ilk menarştan itibaren menopoza kadar düzenli periyotlar ile meydana gelen, endometriyumun fizyolojik olarak dökülmesidir. Normal menstrüel siklus, yüz binlerce primordial oositin oluşan bir havuzdan, tek bir matür oositin salınımına neden olan, sıkı bir şekilde koordine edilmiş stimulator ve inhibitör etkiler döngüsüdür. Majör hipofiz ve gonadal hormonlardaki siklik değişiklikler Şekil 2.1’de gösterilmiştir (Corrine Welt ve ark., 2022). Menstruel siklus fazları endometriumdaki ve overdeki değişikliklere göre adlandırılır.





Şekil 2.1. Majör hipofiz ve gonadal hormonlardaki siklik değişiklikler (UpToDate.com Erişim tarihi:01/08/2023)

2.3.1. Endometrial siklus

Endometriumdaki değişikliklere göre proliferatif ve sekretuar endometrium olarak 2 ayrı faz tanımlanmıştır. Her ay menstrüasyon sürecinde fonksiyonel endometrium etkilenmez ve hiçbir kalıcı doku hasarı gelişmemektedir. Proliferatif endometrium

sürecini takip eden sekretuvar endometriyuma kadar gerçekleşen süreçte endometriyal değişim hücre dökülmesi ve tekrar interaktif endokrinolojik ve reproduktif işlemler sonrasında endometrium bir sonraki siklusa hazırlanır.

2.3.1.1. Proliferatif faz

Endometrium morfolojik olarak incelendiğinde 2/3 üst kısmı fonksiyonel tabaka ve 1/3 alt kısmı bazal tabaka olarak adlandırılır. Fonksiyonel tabakanın görevi blastokist implantasyonuna hazırlıktır. Bu nedenle hücre proliferasyonunun, sekresyonun ve dejenerasyonun görüldüğü yerdir. Bazal tabaka ise menstrüel kanama sonrası endometriyal rejenerasyondan sorumludur. Gebelik oluşmadığında korpus luteum geriler, böylece östrojen ve progesteron seviyelerindeki gerileme menstrüasyona sebep olur. Menstrüasyon kanı, kan ve dökülmüş yüzeyel endometrium dokusunu içerir. Prostaglandinler sekretuvar endometriyumda ve menstrüel kanamayı oluşturan damar ve kas yapılarında kasılmalara neden olarak, endometrial iskemi ve uterin kramplara neden olurlar. Prostaglandinlerle ilişkili bu uterin kasılmalar kan ve menstrüel dokunun atılmasına da yardımcı olur. Erken foliküler fazdaki östrojen seviyelerinin yükselmesi, menstrüasyonun kesilmesine neden olan endometrial iyileşmeyi indükler. Adetin 5-6. günlerinde tüm kavite artık reepitelize olmuştur ve stroma da kalınlaşmaya başlamıştır. Endometriyal bezler proliferatif endometrium oluşturmak için uzamışlardır.

2.3.1.2. Sekretuvar faz

Ovulasyon gerçekleştiğinde, baskın hormon östrojenden progesterona değişir ve endometriyumda ortak günlük intervallerde belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu dönemde endometriyal kalınlık sabitlenir. Epitelyel proliferasyon ovulasyondan 3 gün sonra durur (Tabibzadeh, 1990). Progesteron, endometrium bileşenlerinin farklılaşmasına da neden olur ve endometriumu proliferatif endometriyumdan sekretuvar endometriyuma dönüştürür. Endometrial stroma gevşek ve ödemli olur, kan damarları endometriuma girerken kalınlaşmış ve bükülmüş görünümündedir. Sekresyondaki maksimum seviye midsiklus gonadotropin pikinden yaklaşık 7 gün sonrasında rastlar. Bu dönem de muhtemelen implantasyon dönemine denk gelmektedir. Luteal faz sonunda progesteron çekilmesi ile endometrium yıkılır ve mens sırasında

sıvı birikintisi şeklini alır. Menstrüasyondan 24 saat öncesinde endometriyal iskemi ve staz başlar. Arteriollerde vazomotor değişimler gözlenir. Sekretuar endometriyumdaki prostaglandinler en yüksek seviyesine menstrüasyon sırasında ulaşır. Prostaglandinler ile vazokonstrüksiyon ve myometrial kontraksiyonlar olur. Ovulasyon oluşmaz ve östrojen üretimi devam ederse, endometriyal stroma kalınlaşmaya ve endometriyal bezleri uzatmaya devam eder. Endometriyum büyümeye devam ettikçe kan akımını sağlayan damarlar ve bölümleri aralıklı dökülür. Bu dökülme ve kanama, asiklik, düzensiz ve uzun periyotlarda olur.

2.3.1.3. Menstruasyon kanaması

Normal uterin kanamayı tanımlamak için kullanılan dört parametre sıklık, düzenlilik, süre ve hacimdir (Munro ve ark., 2018). Değerlendirme genellikle hastanın önceki altı ay boyunca kanama paternine dayanır ve gonadal steroid üretimini veya endometriyal fonksiyonu doğrudan etkileyebilecek lokal veya sistemik ilaçlar (örneğin, östrojenli veya östrojensiz progestin bazlı kontraseptifler, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri veya antagonistleri, aromataz inhibitörleri, seçici östrojen veya progesteron reseptör modülatörleri) almayan hastalar için geçerlidir.

2.3.2. Ovaryan siklus

Ovaryan siklus; folikül gelişimin olduğu foliküler faz, gelişen oositin fallop tüplerine atılımının gerçekleştiği ovulasyon fazı, oosit atılımından sonra geride kalan folikül dokusundan oluşan korpus luteumun olduğu luteal faz ve atrezi süreci olarak toplam 4 ayrı faz ile ifade edilmektedir (The Everything Fertility Book, 2010). Foliküler faz, menstrüasyon başlamasıyla başlar ve LH dalgalanmasından önceki gün sona erer. Luteal faz, LH dalgalanmasının olduğu gün başlar ve bir sonraki menstrüasyonun başlangıcında sona erer.

2.3.2.1. Foliküler faz

İnsan overinde menstrüel siklusun foliküler fazında gerçekleşen bir dizi olay sayesinde, bir grup immatür folikül içerisinden ovüle olmaya hazır tek bir folikül folikül (dominant folikül) seçimi gerçekleşir. Bu süreç yaklaşık 10-14 gün sürmektedir, hormonlardaki ardışık değişimler otokrin-parakrin peptidlerin folikül

üzerine etkisi ile; primordial folikül aşamasından sırasıyla preantral, antral ve preovulatuvar folikül evrelerini geçiren folikül, ovüle olmaya hazır hale gelir.

2.3.2.1.1. Primordial folikül

Primordial germ hücreleri yolk sak, allantois ve embriyonun son barsağından köken alır ve gebeliğin 5-6. haftalarında genital çıkıntıya göç ederler. Gebeliğin 6-8. haftalarında germ hücrelerinin hızlı mitotik bölünmesi başlar, 16-20. haftalara gelindiğinde maksimum oosit sayısına erişilir. Primordial folikül mayotik bölünmenin profazının diptoten evresinde duraklamış bir oosit barındırır. Foliküler gelişim ve atrezi; gebelik, ovülasyon ya da anovülasyon dönemlerinde de devam eder, kesintiye uğramaz. Her siklusta gelişecek olan folikül sayısı rezidüel inaktif primordial folikül havuzunun büyüklüğüne bağlı görünmektedir (Gougeon ve ark., 1994). Her folikül kohortu ciddi bir yarışmanın sonunda seçilir ve insanlarda yalnızca bir kohort dominans kazanma konusunda başarılı olur.

Foliküllerin erken gelişimi birkaç menstrüel siklus süresince başlamakta ve önceki siklusun lüteal-foliküler geçişinde kohorttaki ovulatuvar folikül seçilmektedir. Preovulatuvar duruma geçebilmek için gerekli olan süre yaklaşık 85 gündür. Bu sürecin çoğunluğu hormonal kontrolden bağımsız verilen cevapları kapsamaktadır (Oktay ve ark., 1998). Sonuç olarak, bu folikül kohortu FSH tarafından seçilmezse sonraki basamağın atrezi olduğu bir evreye gelmektedir. Böylece, foliküller devamlı olarak FSH'a yanıt vermek için hazır bulunurlar. Folikülün atreziden kurtulması için kritik olan özellik FSH yükselmesidir; dominant folikülün seçilmesine ve ovülasyon yoluna ilerlemesine olanak tanınmış olur. Dolaşımdaki FSH yükselmesinin varlığı ve devamlılığı olmazsa, kohort apoptoza gider (Hsueh ve ark., 1996).

'Recruitment' (seçim) geleneksel olarak FSH'a cevaben antral foliküllerin devamlı gelişmesini tanımlamak amacıyla kullanılır. Daha faydalı bir tanımlama ise siklus başında FSH'a cevap veren folikül kohortunun apoptozdan kurtarılmasıdır. Lüteal-foliküler geçişte; artmış FSH uyarısına maruz kalan ve cevap vermeye hazır olan foliküller dominant folikül seçimi için yarışma şansını kazanırken, diğer tüm foliküllerin kaderi apoptoz olmaktadır. Folikül gelişiminde ilk görülen belirtiler; oosit boyutunun artması ve granüloza hücrelerinin skuamöz yapıdan kuboidal epitelyal yapıya dönüşmeleridir.

2.3.2.1.2. Preantral folikül

Büyüme hızlandıktan sonra, folikül preantral evreye ilerler; oosit genişlemeye başlar ve 'Zona Pellusida' (ZP) adı verilen membran ile çevrelenir. Teka tabakaları çevre stromayı organize ederken, granüloza hücreleri çok tabakalı bir proliferasyonu gerçekleştirirler. Bu büyüme gonadotropin bağımlıdır ve ovaryan östrojen üretimi artışı ile de ilgilidir.

Preantral foliküldeki granüloza hücreleri üç sınıf steroidi de sentezleme yeteneğine sahiptir; fakat androjenlere veya progestinlere göre büyük oranda östrojenler sentezlenmektedir. Preantral evreye kadar granüloza hücrelerinde FSH'a spesifik reseptörler saptanmaz (Oktay ve ark., 1997). Bu nedenle, hücrel östrojen üretimi hücrenin FSH reseptör içeriğine bağlıdır. FSH, östrojen ile birlikte sinerjik hareket eder ve granüloza hücrelerinde mitotik etki göstererek proliferasyonu uyarırlar. FSH yüksek ve LH düşük olduğunda foliküller gelişmeye devam ederler. Bir folikülün başarısı; bulunduğu androjenik mikroçevreyi, östrojenik mikroçevreye dönüştürebilme yeteneğine bağlıdır (Chabab ve ark., 1986).

2.3.2.1.3. Antral folikül

Östrojen ve FSH'ın sinerjistik etkisi ile foliküler sıvı üretiminde artış olur ve granüloza hücreleri arasındaki interselüler alanlarda sıvı birikir. Zamanla bu sıvı alanları birleşir ve bir kavite oluştururlar, böylece folikül antral evreye geçiş yapmış olur. Oositi çevreleyen granüloza hücreleri bu evrede artık kumulus ooforus olarak tanımlanırlar. Oosit kaynaklı sinyallere cevaben kumulus hücrelerinin farklılaştığına inanılmaktadır (Eppig ve ark., 1997). Hormonlardan, büyüme faktörlerinden ve sitokinlerden zengin foliküler sıvı; oosit ve onu çevreleyen hücrelerin düzenli matürasyon ve gelişimi için gerekli ortamı sağlamaktadır. FSH varlığında, östrojen foliküler sıvının dominant maddesi olmaktadır. Buna karşın, FSH yokluğunda androjenler hakimiyet kazanmaktadır (McNatty ve ark., 1980). Normalde, LH midsiklusa kadar folikül sıvısında bulunmamaktadır. Eğer plazma ve antral sıvıda prematür LH yüksekliği olursa, granüloza hücrelerindeki mitotik aktivite azalır, dejeneratif değişiklikler gelişir ve intrafoliküler androjen düzeyi artar. Bu yüzden, östrojen ve FSH hakimiyeti; yeterli granüloza hücre toplanması ve foliküler gelişimin devamlılığı için elzemdir. En yüksek

oranda granüloza proliferasyon oranı olan antral foliküller; en yüksek östrojen konsantrasyonuna sahip, en düşük androjen/östrojen oranına sahip ve belki de en sağlıklı oositi barındıran foliküllerdir (Andersen, 1993).

2.3.2.1.4 Preovulatuvar folikül

Preovulatuvar folikül büyüdükçe, mevcut granüloza hücrelerinde lipid inklüzyonları ortaya çıkmaktadır. Mayoz bölünme tekrardan başlar ve redüksiyonu tamamlama amaçlanır. Matürasyona yaklaştıkça, preovulatuvar folikül gittikçe yükselen östrojen üretmektedir. Östrojenler geç foliküler fazda önce yavaş artarken, daha sonra hızlı bir artış gösterir ve ovulasyondan yaklaşık 24-36 saat önce pik düzeye ulaşır. LH ani artışının başlangıcı östradiolün pik seviyelerine ulaşıldığında ortaya çıkmaktadır (Fritz ve ark., 1992). Seçilmiş foliküle ovulatuvar uyarı sağlanırken, LH'nın ani artışı diğer foliküllerin kaderini belirlemektedir; daha düşük östrojen ve FSH'ya sahip foliküllerin androjen üstünlüğünü arttırmaktadır. LH, dominant foliküldeki progesteron üretimi ile sonuçlanan luteinizasyonunu hızlandırmaktadır. Dominant folikülün granüloza hücrelerinde, periovulatuvar dönemde progesteron reseptörleri ortaya çıkmaya başlamaktadır. Progesteronun östrojene olan pozitif geri bildirim yanıtı hem doz hem de zaman bağımlıdır. Yeterli östrojen hazırlığı yapıldıktan sonra verilen progesteron, hipofize direkt etki ile pozitif geri bildirim cevabını kolaylaştırmaktadır ve östradiolün eşikten daha düşük seviyelerinin varlığında karakteristik LH ani artışı başlatılabilir (Couzinnet ve ark., 1992). Olgunlaşan folikülden salgılanan düşük seviyedeki progesteron, midsiklustaki ani artışın doğru senkronizasyonuna katkı sağlamaktadır. Midsiklustaki progesteron, FSH ani artışından önemli ölçüde sorumludur.

2.3.2.2. Ovulasyon

Preovulatuvar folikül, östradiolün etkisi aracılığı ile kendi ovulatuvar uyarısını sağlamaktadır. Siklusan sıklusa aynı kadında bile belirgin varyasyonları bulunmaktadır. Ovulasyon, LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra, östradiol pik düzeylerine ulaştıktan 24-36 saat sonrasına meydana gelmektedir (Pauerstein ve ark., 1978). LH ani artışının başlangıcı, beklenen ovulasyonun en güvenilir belirteci olarak görülmektedir ve folikülün rüptüründen 34-36 saat öncesinde olmaktadır. Oositin tam maturasyonunun oluşması için eşik LH değerinin 14-27 saat süresince sürdürülmesi

gerekmektedir (Zelinski-Wooten ve ark., 1992). LH ani artışı, genellikle 48-50 saat sürmektedir ve antral sıvı artışı yavaşça oositi çevreleyen kumulus ooforusu ayırır. Oositin fiziksel olarak atılması, follikülün prostaglandin sentezindeki preovulatuvar ani yükselişe bağlıdır. Prostaglandin sentezinin engellenmesi, oositin içinde hapsedildiği bir korpus luteumu oluşturur. Hem prostoglandinler, hem de gonadotropinlerin siklus ortası yükselmelerinin, plazminojenin plazmine çevrilmesi gibi lokal proteazların aktivasyonu ve konsantrasyonlarını arttırdığı düşünülmektedir. Yaygın doku zayıflaması sonucu ani antral sıvı birikimi olur ve ardından follikülü çevreleyen zayıflayan doku katmanının rüptürü gerçekleşir.

2.3.2.3. Luteal faz

Folikülün rüptürü ve ovumun salınımından önce, granüloza hücrelerinin ölçüsü artmaya başlar ve sarı bir pigmentin birikimi ile karakteristik vakuollü görünüm alır. Bu pigment lutein olarak adlandırılır, luteinizasyon sürecine ve korpus luteum gibi bir anatomik alt ünite adını verir. Ovulasyondan sonraki 3 günde granüloza hücreleri büyümeye devam eder. Teka lutein hücreleri ise çevredeki teka ve stromadan farklılaşabilir ve korpus luteumun bir parçası olurlar. Ovulasyondan sonraki 8.-9. günlerde; vaskülarizasyon pik'e ulaşmış olup, kandaki progesteron ve östradiolün pik düzeyleri ile birliktedir. Korpus luteum, birim kütle başına en fazla kan akımının olduğu vücut yapılarından biridir. Bazı durumlarda, bu damarların içe doğru büyümesi ve kanaması, luteal fazın herhangi bir döneminde gelişen kontrol edilemeyen kanama ve akut cerrahi acillerle sonuçlanabilir. Normal luteal fonksiyon, optimal bir preovulatuvar foliküler gelişim gerektirir. Foliküler fazda FSH'nın baskılanması, düşük preovulatuvar östradiol değerleri, düşük midluteal progesteron üretimi ve luteal hücre kütlelerinde azalma ile ilişkilidir (Smith ve ark., 1985).

Ovulasyondan sonra progesteron düzeyleri hızlı bir şekilde artarak, LH pikinden yaklaşık 8 gün sonra en yüksek değerine ulaşır. Luteal fazda yeni foliküler büyümenin başlaması, östrojen, progesteron ve inhibin-A'nın negatif geri bildirim etkilerine bağlı düşük gonadotropin düzeylerince inhibe edilmektedir. Midsiklustaki FSH ani artışına yanıt olarak luteal fazda küçük foliküler büyüme dalgası gözlenmektedir; bunun yanında, luteal fazda FSH'nın baskılanması olgun, büyük bir folikülün ortaya çıkmayacağını garantiler (Baerwald ve ark., 2003). Progesteron ve östradiolün luteal

faz boyunca sekresyonu epizodik olup, değişiklikleri LH atımları ile yakın korelasyon içindedir (Filicori ve ark., 1984). Korpus luteumdaki östrojen üretimi, foliküler fazın aksine LH'ya bağımlıdır. LH'nın midsiklustaki ani artışından mense kadar geçen zaman, sabit bir şekilde 14 güne yakındır. Pratikte kullanım amacı ile 11-17 gün arasında süren luteal fazlar normal olarak değerlendirilebilir. Kısa luteal fazların insidansı %5-6 kadardır. Luteal faz gittikçe artan miktarda LH'ya maruz kalır, lakin sonsuza kadar uzatılamaz. Bu durum, korpus luteumun kaybının aktif luteolitik mekanizmaya bağlı olduğuna işaret etmektedir.

2.3.2.4. Korpus luteum

Ovulasyondan 9-11 gün sonra Korpus luteum çapı hızlı bir şekilde küçölmektedir. Bu dejenerasyon mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Luteal hücrelerin morfolojik gerilemesinde, korpus luteum tarafından üretilen östradiol sorumlu tutulabilir (Gore ve ark., 1973). Erken luteal fazda, dolaşımdaki östradiol düzeylerinin erkenden yükselmesi progesteron konsantrasyonlarının hızlı düşmesi ile sonuçlanır. Ancak lutealiz için son sinyal, lokal sentezlenen luteal östrojene cevap olarak overde üretilen prostaglandin F₂ alfa'dır (McCracken ve ark., 1999). Endometriumda progesteron reseptörlerinin sentezi için bilinen östrojen ihtiyacına ek olarak, luteal faz östrojeni endometriumdaki progesteron-uyarımli postovulatuvar değişiklikler için gerekli olabilir. Endometrium için yetersiz başlangıç östrojenine bağlı olarak yetersiz gelişen progesteron reseptör içeriği, subfertilitenin olası ek mekanizmalarındandır; benzer olarak bazı erken gebelik kayıpları luteal faz yetmezliğinin bir formu olarak gösterilebilir.

Korpus luteumun sağkalımı, hızla artan şiddetteki human koryonik gonadotropin (hCG) kaynaklı yeni uyarı tarafından uzatılmaktadır. Kültür ortamında büyüyen blastokistler fertilizasyondan 7-8 gün sonra hCG üretir ve salgırlar (Lopata ve Hay, 1989). 8-12 hücreli aşamaya embriyo fertilizasyondan 3 gün sonra ulaşabildiği için; insan embriyosunun implantasyondan önce hCG salgılamaya başladığı düşünölmektedir. Embriyo preimplantasyon döneminde sinyal üretimine başlamaktadır; maternal dolaşımda hCG tespit edilmeden önce yüksek östradiol ve progesteron değerleri ölçölmektedir; bu durum uterustan direkt salgılanan hCG'nin overi ve korpus luteumu uyarması ile gelişir (Stewart ve ark., 1993).

2.4. Overde Oogonal Multiplikasyon ve Oosit Oluşum Evresi

Ovaryan diferansiyasyon ve oositin hayatta kalması için spesifik moleküler sinyal yolları gereklidir. Gelişmekte olan overde en önemli genler WNT4 ve RSPO1'dir. 6-8 haftada, bu diferansiyasyonun ilk belirtileri germ hücrelerinin hızlı mitotik çoğalmasına yansır. Mitozla, primordial germ hücreleri 9. haftada oogonia'yı oluşturur. Oogonia, ilk mayoz bölünmeye girerken ve profazda dururken oositlere dönüşür. Bu süreç 11-12. haftalarda, belki de rete ovarii tarafından üretilen ve doğrudan germ hücreleri üzerinde veya dolaylı olarak somatik hücreler üzerinde etki gösterebilen bir faktör veya faktörlere yanıt olarak başlar (Gondos ve ark., 1986).

Mayozun diploten aşamasına progresyonu, gebeliğin geri kalanında gerçekleştirilir ve doğumla tamamlanır. Oositin iki mayoz bölünmesinde tek bir ovum oluşur, ilki ovulasyondan hemen önce ve ikincisi sperm penetrasyonu sırasında (Byskov ve ark., 2002). Foliküler büyüme ve atrezinin yanı sıra, mayoz sırasında önemli sayıda oosit regrese olur ve granüloza hücreleri tarafından sarılmayı başaramayan oogonia dejenerasyona uğrar (Ratts ve ark., 1995).

18-20 haftalarda, korteks derinde yerleşen medullar bölge vasküler kanalları tarafından yavaşça delinir ve bu follikül oluşmasının başladığını gösterir (Ammini ve ark., 1994). Oluşan primordiyal follikül mayozun profaz evresinde duraksamış olan bir oosit ve etrafındaki pregranüloza hücreleridir. Primordiyal follikül gelişim süreci, diploten evresindeki bütün oositler follikül içine alınana kadar sürer, bu doğumdan hemen sonrasına kadar devam eder. Preantral folliküle ileri farklılaşma daha eksiksiz bir granüloza proliferasyonu ile karakterizedir. Call-Exner cisimciği oluşumu ve nadiren de çevre mezenşim hücrelerinden farklılaşan minör teka tabaka sistemi görülebilir. Preantral folliküller, gebeliğin 6. ayında tesbit edilebilir ve antral folliküller gebeliğin sonunda belirir. Teka hücrelerinin follikülleri çevrelemesi gebeliğin ancak son trimesterinde olur (Gondos ve ark., 1971). Over doğumda ve hayatın ilk bir yılında, şüphesiz neonatal hipotalamus ve hipofizin fetoplasental steroidlerinin negatif feedback etkisinden yoksun reaktif gonadotropin dalgalanması ile uyarılan, değişen boyutta kistik folliküller içerebilir (Cohen ve ark., 1993). Fetusta nadiren ultrasonografi ile ovaryan kistler saptanabilir. Hipotalamik-pituiter portal dolaşım 12. Haftadan itibaren fonksiyonel olur. FSH hipofizer düzeyleri 20-23. haftalarda ve

dolaşımdaki düzeyleri ise 28. haftada en yüksek düzeydedir (DiVall ve Radovick, 2008).

2.5. Neonatal Ovaryum

Kortikal germ hücrelerinin sayısı doğumda 500 000-2 milyon arasındadır. Germ hücre kitlesindeki azalma 20 hafta gibi sürede olmaktadır ve bu dramatik azalma hızı bir daha görülmeyecektir (Forabosco ve Sforza, 2007). Germ hücrelerinin başlangıcındaki sabit yıkımına bağlı olarak, dişi yenidoğan yaşama, hala üreme potansiyelinden uzak, oositlerinin %80'ni kaybederek girmektedir. Her ne kadar oldukça büyük kistik folliküller toplam boyutları büyütebilirse de, over doğumda yaklaşık olarak 1 cm çapında ve 250-350 mg ağırlığındadır. Korteks içinde nerdeyse tüm oositler primordial follikül yapısı içinde yerini almıştır. Her bir ovaryum benzer sayıda follikül içerir (Charleston ve ark., 2007). FSH düzeyleri normal erişkin menstruel siklus değerlerinden bile daha yüksek olup, 1 yaş civarında bazen de daha geç düşük değerlere inmektedir (Burger ve ark., 1991). Yaşamın ilk 6 ayında, bu yükselmiş gonadotropin seviyesine cevap olarak antral döneme folliküler büyüme nispeten yaygındır. Fetus ve yenidoğanlarda karşılaşılan abdominal kitlelerin en sık nedeni, gonadotropin uyarılmasına bağlı olarak gelişen ovaryan kistlerdir (Hengster ve Menardi, 1992).

2.6. Çocuklukta Over

Çocukluk dönemi, pitüiterde ve kanda düşük gonadotropin düzeyi, pitüiterin GnRH'e düşük yanıtı ve maksimum hipotalamik baskılanma ile karakterizedir. Folliküller hemen her zaman büyümeye başlar ve sıklıkla antral evreye kadar ulaşır. Ultrasonografi, çocuklukta büyüklüğü 2 ile 15 mm arasında değişen ovaryan folliküler kistleri gösterebilir (Cohen ve ark., 1992). Atrezi sürecinde oluşan folliküler artıkların stromal kompartmana eklenmesi ile, çocuklukta en az 10 kat ağırlık artışı ile progresif bir ovaryan büyüme izlenir (Bridges ve ark., 1993).

2.7. Erişkin Ovaryumu

Başlangıçtaki sikluslar folliküler büyüme geç luteal faz boyunca olduğundan, sikluslararası FSH yükselmesinin sonucu, daha kısadır ve sonrasında anovulasyon daha sık hale geldikçe sikluslar uzar. FSHdaki artışları da içeren bu değişiklikler,

yaşlanan foliküllerin kalitesi ve yeteneklerinin azalmasını yansıtmaktadır (Westergaard ve ark., 2007). Atrezi (apoptosis), follikül bütünlüğünü sağlayan hücre proteinleri için gerekli olan mRNA'lardaki değişiklikler ile olur (Tilly ve ark., 1992).

2.8. Over Kistleri

Over kistleri, sıkça reproduktif çağıdaki kadınlarda gözükmemektedir. Fonksiyonel over kistleri ovulasyona bağlı olarak gelişen kistlerdir. Fonksiyonel kist kavramına follikül kistleri, korpus luteum kistleri, teka lutein kisti ve gebelik luteoması dahil edilmektedir. Kadınlarda en sık görülen kistler fonksiyonel over kistleridir. En sık saptanan nonneoplastik adneksiyal kitleler fonksiyonel kistlerdir. Bu kistler genelde siklus sırasında kendiliğinden kaybolur, benignidir, tedavi gerektirmez ve herhangi bir fonksiyonel bozukluğa neden olmaz (Campbell ve ark., 1989).

Basit Folikül kisti: Fonksiyonel over kistlerinden en sık görülenidir. Bu kistler matür dominant folikülün rüptüre olmaması ve büyümesi veya immatür folikülün atreziye uğramaması sonucu gelişir. Ortalama 1-4 cm boyutundadır, nadir olarak daha büyük olabilirler. Genellikle 10 cm'i geçmezler. Gonadotropinlerin artmış sekresyonu veya ekzojen kullanımı ile oluşabilirler. İnce, düzgün duvarları olan ve renkli Doppler'de septasyon, solid görünümü veya internal kan akımı olmayan, yuvarlak veya oval anekoik bir yapı olarak tanımlanır. Kist içine kanama olursa korpus hemorajikum adını alırlar. Bu kistler genellikle 6-8 hafta içinde kendiliğinden regrese olurlar.

Korpus luteum: Menstrüel siklusun luteal fazında veya gebeliğin 1ci trimesterinde overlerde normal ovulasyon sonrası görülebilen kistik yapılardır. Tipik görünümü 3 cm'ye kadar boyutta olup kalın duvarlı kistlerdir. Nadiren ölçüsü 8 cm'ye kadar büyüyebilir, genellikle spontan düzelirler (Jain, 2002).

Teka-Lutein kisti: Lutein kisti veya hiperreaksiyo luteinalis olarak isimlendirilirler. hCG'ye aşırı cevabı ya da hCG'ye ileri hassasiyeti olan luteinize folikül kistleridir. Gestasyonel trofoblastik hastalık, ovaryan hiperstimulasyon, çoğul gebelik gibi yüksek gonadotropin salgısına bağlı olarak görülebilirler. Çoğu zaman bilateral, ince duvarlı, multiloküle, çok büyük boyutlara ulaşan kistik lezyonlar şeklinde görülür ve kendiliğinden geriler (Wajda ve ark., 1989).

Hemorajik kist: Bu kist, follikül kisti veya korpus luteum kistin dahiline kanaması sonucu olarak oluşur. Bu kistik yapı ayrıca kendini sınırlayan bir yapıdır. Fibrin iplikçiklerine bağlı oluşan internal ekolar retiküler ağı oluşturur ve hemorajik kist için tipiktir (Bonde ve ark., 2016).

2.9. Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler (KOK) ABD’de 1962’den bu zamana kadar kullanılmakta olan oldukça güvenilir ayrıca kontraseptif dışı faydaları da olan bir kontrasepsiyon yöntemidir. Son 10 yıl içerisinde kullanılan seks steroidlerinin düzeyinin oldukça azaltılmış olması, oluşabilecek yan etkileri de azaltmıştır. 1992’ den önce estrojenik komponent olarak ethinyl estradiol veya mestranol kullanılırken günümüzde estrojen komponenti olarak sadece ethinyl estradiol kullanılmaktadır. Estradiol valerate ise estrojenin esterifiye formudur ve estradiole hızla hidrolize olur, oral uygulama sonrası önemli ölçüde potentdir.

Tablo 2.1. Kombine Oral Kontraseptifler (Üreme endokrinolojisi teknikleri ve cerrahisi 2017’den kullanılmıştır)

	Estrojen Komponenti	Progesteron Komponenti
1. Kuşak	50 micro gram EE veya mestranol	Noretinodrel Norethindron Norethindron asetat Ethynediol diasetat Linestrenol
2. Kuşak	20-30-35 mcg EE	Norgestrel Levonorgestrel
3. Kuşak	20-25-30 mcg EE	Desogestrel Norgestimate Gestoden
4. Kuşak	20-30 mcg veya doğal estrojen (EV)	Dienogest Drospirenon Chlormadinone Nomegestrol Trimegeston

EV: Estradiol valerate; EE: ethinyl estradiol

KOK’ların progesteron komponenti olarak ise norethindrone, levonorgestrel, norgestrel, norethindrone acetate, ethynodiol diacetate, norgestimate, desogestrel gibi

19-nortestesteron deriveleri veya spiranolacton analogu olan drospirenone kullanılmaktadır (Tablo 2.1). Özellikle testesteron derive progestinler, androjen reseptorlerine bağlanarak, residuel androjenik aktivite gösterebilirler ve bu durum KOK'ların olumsuz metabolik etkilerine neden olabilir ancak yeni progestinlerin androjenik aktivitelerinin düşük olması nedeniyle karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ihmal edilebilecek kadar düşüktür ve bu azalmış androjenik aktivite Seks Hormon Bağlayıcı Globulin'de (SHBG) artışa ve buna bağlı olarak da serbest testesteron konsantrasyonunda daha fazla azalmaya neden olur. Böylelikle akne ve hirsutizm tedavisi açısından da daha fazla klinik değere sahip olur (Breitkoph ve ark., 2003). Özellikle drospirenon gibi antiminerolokorikoid özelliği olan progestinlerin su tutulumu, iştah ve duygu durumu üzerine olan pozitif etkileri nedeniyle premenstruel disforik bozukluk tedavisindeki klinik önemleri artmıştır.

2.9.1. Etki mekanizması

Oral kontraseptiflerin etki mekanizmaları çeşitlilik göstermektedir. Hipotalamusdan GnRH salınımını suprese ederek hipofizer gonadotropin salınımını engellerler. En önemli mekanizmalarından birisi midsiklus LH salınımının inhibisyonuyla ovulasyonun engellenmesidir. Bir diğer mekanizma ise FSH sekresyonunu azaltarak ovaryan follikulogenezin baskılanmasıdır (Mona ve ark., 2007). Progestin komponent de ek olarak endometrium glandlarının sayı ve hacmini azaltarak atrofiye yol açar ve implantasyonu engellemeye çalışır ayrıca servikal mukusun viskozitesini artırıp volumunu azaltarak sperm penetrasyonunu engeller ve tubal silial motiliteyi azaltarak ovum transportunu bozar. Oral kontraseptiflerin yüksek kontraseptif etkinlikler yanında kontraseptif dışı faydaları da vardır (Sarah ve Sharon, 2016). Disfonksiyonel uterin kanama, menoraji, dismenore, PMS ve premenstruel disforik bozukluklar, endometriosis, hiperandrojenizm, akne, hirsutizm tedavisinde endikedir. Kanseri riskinde azalma: over, endometrium ve kolon ca riski azalır (Modan ve ark., 2001). Perimenopozal vazomotor semptomların azalması, PID ve ektopik gebelik görülme oranında azalma gibi faydaları vardır.

2.9.2. Ovaryan kist tedavisi

Bazı yazarlar, multifazik preparatlar kullanıldığında, fonksiyonel over kistleri ile daha sık karşılaşıldığını ve kistlerin daha zor baskılandığını öne sürmüşlerdir (Holt ve ark., 2003). Yüksek doz oral kontraseptif kullanan kadınlarda, fonksiyonel over kistleri daha az sıklıkta izlenmiştir (Vessey ve ark., 1987). Oral kontraseptifler uzun süredir over kistlerinin çözülmesini hızlandırmak için kullanılmıştır, ancak bu tedavinin etkinliği belirlenmemiştir. Ovülasyon indüksiyonundan sonra over kistleri gelişen kadınlarla yapılan randomize çalışmalarda, kontraseptif tedavinin herhangi bir avantajı gösterilmemiştir (MacKenna ve ark., 2000). Kistlerin hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen gruplarda tamamen ve eşit derecede hızlı düzeldiği tespit edilmiştir. Tabii ki, bunlar ovülasyon indüksiyonuna ikincil fonksiyonel kistlerdir ve bu deneyim kendiliğinden görünen kistlere uygulanmayabilir. İki kısa süreli randomize çalışma, oral kontraseptif tedavinin, beldeme yönetimi ile karşılaştırıldığında spontan over kistlerinin çözülmesi üzerinde daha büyük bir etkisi olmadığını belgeleyebilir (Turan ve ark., 1994). Klinik deneyim, oral kontrasepsiyonun kadınlarda tekrarlayan over kist oluşumuna karşı koruma sağladığına inanmamıza neden olur.

2.10. GnRH Salgılanması

GnRH'nin yarılanma ömrü sadece 2-4 dakikadır. Bu hızlı yıkım ve periferik dolaşımdaki dilüsyon sebebiyle portal dolaşım dışında biyolojik olarak aktif miktarlarda GnRH bulunamaz. Bu yapılar arasındaki iletişim hem pozitif uyarıcı hem de negatif inhibitör olacak şekilde geribildirim etkileriyle sağlanır. Deneysel çalışmalarda gonadotropinlerin normal olarak salgılanabilmesi için GnRH atımlarının belirli bir frekans ve amplitüde olması gerektiği gösterilmiştir (McNatty ve ark., 1979). GnRH gibi gonadotropinler de pulsatil salgılanır ve bu da GnRH pulsatil salınımını yansıtmaktadır. Fakat puberteden hemen önce gece LH düzeylerindeki artma ile gonadotropin sekresyonunun pulsatil paterninde artış meydana gelir. Puberteden sonra bu artmış pulsatilite değişik amplitüd ve frekansta olmak üzere 24 saat boyunca sürdürülür. FSH ve LH'taki progresif değişiklikler bu GnRH pulsatil salınım aktivasyonunu yansıtır. Ovaryan steroid salınımında, ovaryan steroidogenezin ana uyarıcısı olan LH ile uyumlu olacak şekilde pulsatildir. Ovaryan düzenlemenin

olmadığı durumlarda, GnRH atım frekansı, yaklaşık olarak saatte birdir (Chabab ve ark., 1986).

2.10.1. GnRH agonist

GnRH'nın yarılanma ömrünün kısa olması 5-6, 6-7 ve 9-10. aminoasitler arasındaki bağların kolayca kopmasına bağlıdır. Bu pozisyonlardaki aminoasitlerin değiştirilmesi ile farklı özellikleri olan binlerce GnRH analogu elde edilebilir. Altıncı pozisyondaki aminoasitlerin veya C-terminalindeki glisin-amidin yer değiştirilmesi ile agonistler elde edilir. GnRH agonistleri (GnRHa) intramusküler, subkutan veya intranazal olarak verilebilir. Verildiklerinde görülen ilk agonistik etki (flare-effect), dolaşımdaki FSH ve LH seviyelerinin yükselmesi ile ilişkilidir. Bu etki GnRH ve E2'nin büyük bir gonadotropin havuzu oluşturduğu erken folliküler evrede en yüksektir. Bir ile üç hafta sonra hipofizde desensitizasyon ve down regülasyona bağlı olarak hipogonadotropik (dolaşımdaki düşük FSH ve LH düzeyleri), hipogonadik (düşük östrojen düzeyleri) bir ortam oluşur. İlk yanıt desensitizasyona bağlı olmakla beraber, uzun süredeki etki reseptör sayısındaki azalmaya ve reseptörlerin efektör sistemlerinden ayrılmasına bağlıdır.

GnRHa tarafından hipofizer gonadotropin salgılanmasının baskılanması ile oluşan hipoöstrojenik durum; endometriozis, myoma uteri, puberte prekoks tedavisinde ve özel klinik durumlarda (örn, trombositopenik hastalarda) kanamanın engellenmesinde kullanılabilir. Aynı şekilde premenstrüel disforik bozukluk (PMDD) gibi hormonal disfonksiyon durumlarının yönetiminde de kullanılır.

Tablo 2.2. GnRH agonistleri, formülasyonları, dozları ve uygulama şekilleri (Gürgan ve ark., 2017'den kullanılmıştır).

GnRH agonisti	Formülasyonu	Dozu	Uygulama yolu
Gonadorelin (LH-RH)	Kısa etkili	2,5-5 mcg	Pump, sc, iv
Triptorelin (Decapeptyl, Gonapeptyl)	Kısa etkili, depot	0,1-3,75 mg	Sc, im
Nafarelin (Synarel)	Kısa etkili	0,2-0,6 mg	İnhalasyon
Buserelin (Suprecur, Suprefact)	Kısa etkili	0,2-0,5 mg	İnhalasyon, sc
Leuprolid (Lucrin, Lupron)	Kısa etkili, Depot	0,5 mg; 3,75-15 mg	Sc
Goserelin (Zoladex)	Depot	3,6 mg-10,8 mg	İmplant, sc

Sc: subkutan; İm: intramuskuler; İv: intravenöz

GnRH agonistleri, formülasyonları, dozları ve uygulama şekilleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir. GnRHa'nın depo formları ayda bir veya 3 ayda bir uygulanır. Bu değişim agonistin yıkıma olan direncini artırarak daha uzun yarı ömürlü olmasını ve reseptörleri daha uzun süre uyarmasını sağlamaktadır. Hipofizer FSH ve LH salgılanması için, arada reseptörlerin yenilenmesini sağlayan pulsatil hipotalamik GnRH uyarısına ihtiyaç vardır. GnRHa'nın sabit hızla intravenöz infüzyonu başlangıçta gonadotropinleri artırıcı bir yanıt ("flare") oluştursada, devamında reseptörlerin azalmasına neden olarak hipofizi uyarılmaya karşı desensitize etmektedir. Uzun etkili GnRHa'lar da GnRHa tedavisi altındaki kadınlar östrojen üretmemektedir, çünkü overleri yeterli bir gonadotropin uyarımı almamaktadır, dolaşımdaki FSH ve LH düzeyleri çok düşüktür. GnRHa'nın hastanın mens döneminden bir hafta önce yapılması ile flare etkisi minimize edilir. Kadınların yaklaşık %75'i 4 hafta içinde hipogonadal hale gelir ve neredeyse tamamı 8 hafta sürer. GnRHa yan etkileri; hipogonadizm, sıcak basması, progresif vajinal kuruluk, libido azalması, depresyon, iritabilite, yorgunluk, baş ağrısı, cilt değişiklikleri, kemik mineral yoğunluğu azalmasıdır.

2.10.2. GnRH antagonist

GnRH antagonistleri (GnRHant) doğal GnRH ile reseptör düzeyinde yarışmalı inhibisyon sağlayarak, GnRH'nın etkisini inhibe ederler. Bu nedenle GnRHant'lar gonadotropin düzeylerinde hızlı bir düşmeye neden olurlar ve tedavide 24-72 saat içinde hızlı bir terapötik etki sağlarlar. İlk çıkarılan GnRHant'lar ya düşük etkili oldukları ya da histamin salınımına bağlı olarak yan etkileri fazla olduğu için pek kullanılmamıştır. Günümüzde endometriozis, prostat kanseri, puberte prekoks ve kadın infertilitesi tedavisinde kullanılabilen GnRHant preparatları mevcuttur.

GnRH analogları (agonistler ve antagonistler), oral yoldan uygulandığında yıkıma uğramaları nedeniyle uzun süredir sadece oral olmayan formlarda kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yakın zamanda bir oral GnRHant formülasyonu onaylanmıştır. Subkutan olarak yüksek dozda verildiğinde intravenöz ve intramusküler verilmesi ile aynı düzeyde etkinlik sağlanabilir. Bunun dışında nazal sprey, sabit salımlı implantlar, biyolojik olarak yıkılabilen mikrosferlerin enjeksiyonu şeklinde de verilebilir.

2.11. İn vitro fertilizasyon (IVF)

IVF denemesi sonucu 1978 yılında ilk canlı doğumun gerçekleşmesiyle yardımcı üreme tekniklerindeki (YÜT) gelişmeler hızla devam etmektedir. Dünyada yaklaşık 5 milyondan fazla gebelik IVF ve genel olarak YÜT olarak adlandırılan modifiye yöntemlerle elde edilmiştir. Gelişen yöntemler ve başarı oranları arttıkça IVF'in endikasyonları da genişlemiştir. IVF süreci, ovaryan stimülasyon, oosit aspirasyonu, sperm örneğinin alınması, fertilizasyon ve embriyo transferi gibi birkaç adımı içerir.

2.12. İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (İCSİ)

İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (İCSİ), öncelikle şiddetli erkek faktöre bağlı infertilite olgularında kullanılan özel bir IVF şeklidir ancak günümüzde kullanımı sadece erkek faktör ile sınırlı kalmamaktadır. İCSİ işlemi oosit aspirasyonunu takiben tek bir spermin doğrudan matür oosite enjekte edilmesini ve laboratuvar ortamında fertilizasyonunu içerir. Hem IVF hem de İCSİ fertilizasyona yardımcı olmayı amaçlasa da bunu başarma yönteminde farklılık gösterdiğine dikkat etmek önemlidir. IVF,

oositin bir sperm konsantrasyonuna maruz bırakılmasını ve spermin doğal seçilimini içerirken, İCSI herhangi bir doğal seçim sürecini atlayarak tek bir spermin oosite doğrudan enjeksiyonunu içermektedir (Barratt ve ark., 2017).

2.13. KOS Protokolleri

IVF için ideal ovaryan stimülasyon rejiminin, düşük iptal oranı olmalı; ilaç maliyeti, riski ve yan etkileri minimal olmalı; pratik olarak uygulanabilecek monitarizasyon sıklığı gerektirmeli ve oosit toplama başına kümülatif canlı doğum oranlarını (tek bir oosit toplamasından elde edilen tüm taze ve dondurulmuş embriyoların kullanılmasından sonra bir veya daha fazla canlı doğumun kümülatif şansı) maksimize etmelidir. IVF'in nihai hedefi term doğumla sonuçlanan tekiz gebelik elde etmektir.

Tipik bir ovaryan stimülasyon rejiminin 3 komponenti bulunmaktadır; ilki multifoliküler gelişimi uyarmak için eksojen gonadotropin tedavisi, ikincisi oosit toplanmadan önce spontan ovulasyonu önlemek amacıyla GnRH analoğu (agonist veya antagonist) ve üçüncü olarak oosit maturasyonunu indüklemek için hCG formunda olan LH aktivitesidir. Gonadotropin kaynağı ve tipi, örneğin endojen ya da eksojen oluşu, insan menapozal gonadotropin veya rekombinant oluşu, GnRH analoğu tipi (agonist ya da antagonist) seçilen protokole göre değişmektedir.

Hiç uyarımın yapılmadığı doğal siklustan, minimal uyarım yapılmasına (klomifen sitrat) veya hafif uyarım yapılmasından (klomifen sitrat ve düşük doz ekzojen gonadotropinin ardarda kullanımı) agresif uyarım yapılmasına (yüksek doz ekzojen gonadotropin tek başına veya GnRHa veya GnRHant ile kombine) kadar geniş aralıkta değişen birçok rejim tanımlanmıştır.

‘Uzun protokoller’de GnRHa, GnRHant veya OKS ajanlar IVF siklusundan önceki menstrüel siklusta başlar. Genellikle uzun protokollerde maliyet nedeniyle GnRH agonistleri, antagonistlere tercih edilir. Tedaviye menstrüel siklusta başlanan rejimler ‘kısa protokoller’ olarak adlandırılır. Kısa protokollerde ise genellikle GnRHant’ler tercih edilir (Gürkan ve ark., 2017).

2.14. Oosit Pick-up

YÜT'ün en önemli aşamalarından birisi oosit pick-up (OPU) işlemidir. Bu işlem overyan hiperstimülasyon ile gelişimi indüklenen oositlerin maturasyonu sonrası foliküllerin aspire edilmesidir. İlk başlarda abdominal yapılan bu işlem yerini tranvajinal USG eşliğinde vajinal yolla yapılmaya bırakmıştır. OPU çoğunlukla intravenöz sedasyon veya lokal anestezi altında yapılmaktadır. Ovulasyonun tetiklenmesi ile aspirasyon arasındaki süresi 35-38 saat olmalıdır (Weiss ve ark., 2014). İşlemden önce vajen ılık serum fizyolojik ile temizlenmelidir. İşlemden önce 17-18 gauge, tek lümenli iğne kullanılmaktadır. Çift lümenli iğneler aspirasyon ve irrigasyon için daha kolay kullanımlıdır. Kesin bir netlik olmamakla birlikte folikül 100-200 mmHg arasındaki bir basınç ile aspire edilir. Aspire edilen foliküler sıvı 37°C'lik tüplere toplanarak laboratuvara gönderilir (ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, 2019). İşlem sonrası USG ile bütin içi kanama değerdendirilmelidir. OPU'ya bağılı komplikasyonlar oldukça nadir görölür. En sık görülen komplikasyon lateral fornikslerdeki OPU iğnesinin geçişine bağılı olan kanamalardır.

2.15. Oosit Derecelendirilmesi

Oosit sınıflandırması üç morfolojik özelliğın değerdendirilmesine dayanır: sitoplazma, ZP ve perivitellin boşluk (PVB) ile birlikte birinci polar cismin (PB) varlığı. Öncelikle sitoplazma ideal olarak homojen ve yarı saydam olmalıdır. Koyu veya granüler sitoplazma, vakuoller veya kırılğan cisimler gibi anormallikler, oositin gelişimsel potansiyelini olumsuz etkileyebilir. ZP ise normalde üniformdur ve düzenli bir kalınlığa sahiptir. ZP'nin incilmesi veya kalınlaşması gibi anormallikler potansiyel olarak oositin fertilizasyonunu ve bunun sonucunda oluşın embriyonun implantasyon potansiyelini etkileyebilir.

2.16. Embriyo Derecelendirilmesi

Embriyo sınıflandırması, IVF ve İCSİ gibi yardımcı üreme teknolojileri sürecinde embriyo kalitesini ve implantasyon ve sağılıklı bir fetüs gelişimi için potansiyellerini değerdendirmek için embriyoların mikroskopik değerdendirmesini içermektedir. Bölünme aşaması embriyo derecelendirmesi tipik olarak fertilizasyondan sonraki 2. veya 3. günlerde değerdendirilen bölünme aşamasındaki embriyolar, hücre

sayısına/blastomere, parçalanma derecesine ve blastomerlerin simetrisine göre derecelendirilir.

2.16.1. Blastokist embriyo derecelendirmesi

Fertilizasyondan sonraki 5. veya 6. günlerde değerlendirilen blastokistler, genişleme derecelerine ve oositten çıkma durumlarına, iç hücre matriksinin görünümüne (İCM) ve trofoektodermin (TE) görünümüne göre derecelendirilir. Gardner ve Schoolcraft sistemi, blastokist sınıflandırması için yaygın olarak kullanılan sistemdir. İCM ve TE için iki harfli bir derece (A=en iyi, B=iyi, C=zayıf) ve genişleme derecesi ve tarama durumu için 1'den (erken blastokist) 6'ya (taranmış blastokist) kadar sayısal bir derece içermektedir.

2.17. Embriyo Transferi

Embriyolar zigottan blastokiste kadar her aşamada transfer edilebilir. Sıklıkla 6-8 eşit boyutlarda hücreye sahip olan sitoplazmik fragmantasyonu olmayan 3. gün embriyosu tercih edilir. Blastokist (5.-6. gün embriyosu) transferi daha çok iyi gelişen embriyoyu seçmek, implantasyon oranını arttırmak için tercih edilmektedir. İşlem hasta anestezi almadan, litotomi pozisyonunda, dolu mesane ile transabdominal USG eşliğinde yapılır. Sağlık Bakanlığı mevzuatı doğrultusunda 1 veya 2 adet embriyo transferi gerçekleştirilir.

2.18. Dondurulmuş Embriyo Transferi

Embriyolar, bir siklusa transfer edilecek embriyo sayısından daha fazla iyi kalitede embriyo elde edilmesi, overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski gelişmesi, pregenetik tanı testi yapılması amacı ile transfer öncesi uygun koşullarda laboratuvar ortamında dondurularak saklanabilmektedir. Dondurulmuş çözölmüş embriyo transferi (FET) ile IVF kümülatif gebelik oranlarında artış, maliyette düşüş sağlanmaktadır. Farklı tedavi protokolleri mevcuttur. En yaygın kullanılan protokol, endometrial hazırlık için östrojen ve progesteron tedavisi ile FET sikluslarıdır. HCG ile indüklenen sikluslar olduğu gibi spontan ovulasyon takibi (doğal siklus) ile FET yapılan tedavi protokolleri mevcuttur (Ghobara ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın etik kurul onayı Sakarya Üniversitesi Tıp fakültesi Dekanlığı Etik Kurulundan 22.07.2022 tarihinde alındı (Etik kurul onay no: 155068). Çalışma, retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Mayıs 2019 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi'ne başvuran, IVF tedavisi planlanan, başvuru muayenesinde yapılan ultrason değerlendirmesinde over kisti bulunan, IVF öncesi ovaryan kist tedavisinde OKS ve GnRHa uygulanan tüm hastaların dosyaları tarandı. Hastaların verilerine retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane elektronik veri tabanından ulaşıldı.

Dahil Olma Kriterleri:

- 23-40 yaş arası infertilite nedeniyle IVF planlanan hasta grubu
- IVF siklusu başlangıcında bazal ultrasonografide fonksiyonel (korpus luteum, hemorajik) ve basit kist saptanması
- Hipofiz supresyonu, 40 ng/L'den yüksek bir serum E2 konsantrasyonu olarak tanımlandı
- Hastanın bazal ultasonografi günü gebe olmaması
- Malignite düşünülmeyen hasta grubu olarak belirlendi

Dışlama Kriterleri:

- Çalışmaya dahil edilme kriterlerin dışındaki infertil hastalar
- IVF tedavi, takibi ve sonucuna ulaşamayan infertil hastalar
- Endometriozisi olan veya endometriozisten şüphelenilen hastalar
- Muayenede şüpheli adneksiyal kitle saptanan ve malignite öyküsü olan hastalar
- Ağır erkek faktör olan hastalar

Çalışma Protokolü:

Çalışmaya dahil edilen infertil kadınların hastanemizdeki rutin kayıtlarında yaşı, gravida ve pariteleri, BMI, infertilite süresi, infertilite nedeni, ek hastalıkları, adet sancısı (dismenore), cinsel ilişki sırasındaki ağrısı (disparoni), sigara kullanımı, ilaç kullanımı, soygeçmiş, operasyon öyküsü, HSG bulguları, varsa laparoskopi ve histeroskopi sonuçları, siklusun 3. günü (D3) hormon profili (FSH, LH, E2, Prolaktin (PRL)), Tiroid fonksiyon testleri (TFT) değerleri (Tiroid Stimulan Hormon (TSH), T4), siklusun 21.günü (D21) progesteron, AMH, daha önce uygulanan infertilite tedavisi, tedavi öncesi (Siklusun 2.-4. Günleri (D2-D4) arasında) ilk ultrason muayene bulguları hastane kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından tarandı.

Ayrıca infertilite dosyalarında belirtilen; IVF siklus ovaryan stimülasyon rejimi, bazal ultrasonografi günü saptanan sağ-sol ve toplam over antral folikül sayısı, bazal ultrasonografi (D2-D4) günü kist saptanırsa tipi, boyutu, içeriği ve hangi overde yer aldığı, yine kist varsa bazal ultrasonografi günü serum östradiol düzeyi, tedavi sonrası kist çapı, tedavi sonrası östradiol düzeyi, gonadotropin başlangıç dozu, elde edilen oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, metafaz 1, 2 (M1, M2) oosit sayısı; fertilizasyon oranı, transfer edilen taze veya frozen embriyo sayısı, günü ve grade'i, klinik gebelik sonucu, veri tabanımızı oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen hastalar bazal ultrasonografi günü (D2-D4) ovaryan kisti saptanan, OKS ve GnRHa tedavisi uygulanan 2 gruba ayrıldı. OKS tedavisi uygulanan 31 hasta, GnRHa tedavisi alan 30 hasta çalışmaya alındı. Olgu rapor formlarına bu şekilde kaydedildi. Çalışma sürecindeki IVF siklusu başlanan hastalardan bazal ultrasonografi günü ovaryan kisti olan tüm hastalar dahil edildi. IVF tedavisi kararı literatüre uygun endikasyonlarla verilmiştir. İnfertilite nedeni; açıklanamayan infertilite, düşük over rezervi, erkek faktör, tubal faktör, hem erkek hem kadın faktör olarak alındı. Serum AMH düzeyi, IVF siklusu başlanan her hasta için dosyalarından olgu kayıt formlarına kaydedildi.

D2-D4 yapılan bazal ultrasonografide; sağ ve sol overdeki antral folikül sayısı not edilmiştir. Ayrıca her iki grupta var olan kistin milimetre (mm) olarak boyutu, hangi overde olduğu ve kaç adet olduğu da ayrıca belirtildi. Bu kist çapları mm olarak 2 grup fonksiyonel (korpus luteum, hemorajik) ve basit kist olacak şekilde ayrıldı. Her iki grubun da bazal ultrasonografi günü yani kistin saptandığı gün bazal östradiol

değerleri kaydedildi. Hastaların; başlanan kaçınıcı IVF siklusu olduğu ayrıca olgu kayıt formlarına not edildi. Başlangıç E2 seviyesi ve transvajinal ultrasonografi (TVUS), tedaviden sonra gonadotropinlere başlamadan önce tekrarlandı. Siklus iptal olduysa nedeni ile birlikte kaydedildi. Elde edilen oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve oluşan embriyo sayısı not edildi. Taze ve frozen embriyo transferlerinin her ikisi çalışmaya alındı. Transfer günü, transfer edilen embriyo sayısı ve grade'i belirtildi.

OKS tedavisi başlanan hasta grubunda estrojen + progesteron içerikli 4. kuşak kombine oral kontraseptif uygulanmıştır. Kullanılan KOK'lar aşağıda sıralanmıştır.

0,03 mg Etinilestradiol + 2 mg Dienogest içeren (Dienille®)

3 mg Estradiol valerat + 2 mg Dienogest içeren (Qlairista®)

0,02 mg Etinilestradiol + 3 mg Drospirenon (Yazz®, Drospera®)

0,03 mg Etinilestradiol + 3 mg Drospirenon (Yasmin®)

GnRHa tedavisi başlanan hasta grubunda ise menstrüel siklusun 21. gününde tek doz 3,75 mg Leuprolide asetat (Lucrin depot®) sc/im olarak uygulanmıştır. Hastalar takip eden menseste tedavi sonrası (D2-4) ultrasonografi kontrolüne çağrıldı. Tedavi sonrası kistin yok olup olmadığı, kist sebat ediyorsa boyutlarında değişiklik olup olmadığı not edildi. Her iki grubun da tedavi sonrası ultrasonografi günü bazal östradiol değerleri kaydedildi. Down-regülasyon, 40 ng/L'den yüksek bir serum E2 konsantrasyonu ve 10 mm'den daha büyük follikül saptanmamasıyla teyid edildi.

KOS, hCG tetiklemesi ve oosit toplama, merkezimizin standart protokollerine göre uygulandı. İlk gonadotropin dozajları, hastanın yaşı, kilosu ve antral folikül sayısına dayanıyordu. Başlanan siklus rejimi; GnRHant ile KOS protokolüydü. Bu protokolde Mens ile 150-225-300 internasyonel ünite (IU)/gün dozunda subkutan uygulanan gonadotropinlerle ovaryan stimülasyona başlanan hastaların takiplerinde folikül büyüklüğü 13-14 mm'ye ulaştığı zaman tedaviye GnRHant'ler eklendi. hCG uygulanacağı güne kadar her gün subkutan yolla 0,25 mg (Cetrorelix Asetat) uygulandı (bu uygulama şekli esnek (fleksible) protokol olarak adlandırılır). Oosit toplanması, hCG uygulamasından 35-36 saat sonra transvajinal ultrason rehberliği kullanılarak sedasyon altında gerçekleştirildi.

Elde edilen oositlerin fertilizasyonu, çiftin öyküsüne ve erkek partnerin semen analizine dayalı olarak IVF/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) kullanılarak gerçekleştirildi. Embriyolar, kurum içi kültür ortamı kullanılarak kültürlendi. Taze ET/FET işlemi Wallace kateterleri ile yapıldı.

Bütün hastalarda transfer işleminden iki hafta sonra serumda β -hCG ölçümü yapılarak, gebelik pozitifliği değerlendirildi. Serum β -hCG değeri 5 mIU/ml'nin üzerinde bulunan olgular biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Klinik gebelik varlığı, β -hCG değeri pozitifliğinden 3 hafta sonra ultrasonografide fetal kalp atımlarının tespiti olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızın primer sonuç ölçütü; klinik gebelik olarak belirlendi. Sekonder sonuç ölçütleri ise kist varlığı ve kist boyutu olarak belirlendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Buna göre; OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında, ayrıca hem tüm hastalarda hem de OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere ET ve FET grupları arasında normal dağılıma sahip sayısal değişkenler yönünden yapılan karşılaştırmalarda bağımsız iki örneklem t testi normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler yönünden yapılan karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. 3. ve 5. günlerdeki toplam embriyo ve grade 1 embriyo sayıları yönünden yapılan karşılaştırmalarda, ayrıca tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki kist çapları yönünden yapılan karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. E2 düzeyleri yönünden bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmada, tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler yönünden OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda ki kare testleri kullanıldı. Toplam ve grade 1 embriyo varlığı yönünden 3. ve 5. gün arasında yapılan karşılaştırmalarda McNemar testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değerleri 0.05'den küçük olması durumunda istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Analizler hazır istatistiksel yazılım kullanılarak yapıldı (IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. BULGULAR

Tablo 4.1. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin demografik özelliklerin dağılımı

		Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	P
Yaş		32,36±4,6	32,87±4,33	31,83±4,89	0,383
BMI		23,45±3,57	23,47±3,67	23,43±3,53	0,968
AMH		2,04±1,67	2,05±1,67	2,03±1,71	0,966
Sigara	Kullanmıyor	52 (85,2)	28 (90,3)	24 (80)	0,301
	Kullanıyor	9 (14,8)	3 (9,7)	6 (20)	
Sigara	Kullanmıyor	52 (85,2)	28 (90,3)	24 (80)	0,139
	Günde 5 Den Az	5 (8,2)	3 (9,7)	2 (6,7)	
	Günde 6- 10	4 (6,6)	0 (0)	4 (13,3)	

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Tablo 4.1’de OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında yaş, BMI, AMH ve sigara kullanımı gibi demografik özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. OKS grubunun yaş ortalaması 32,87±4,33; GnRHa grubunun yaş ortalaması 31,83±4,89’tir (p=0,383). Ortalama ve standart sapmalar tablo 4.1’de sunulmuştur.

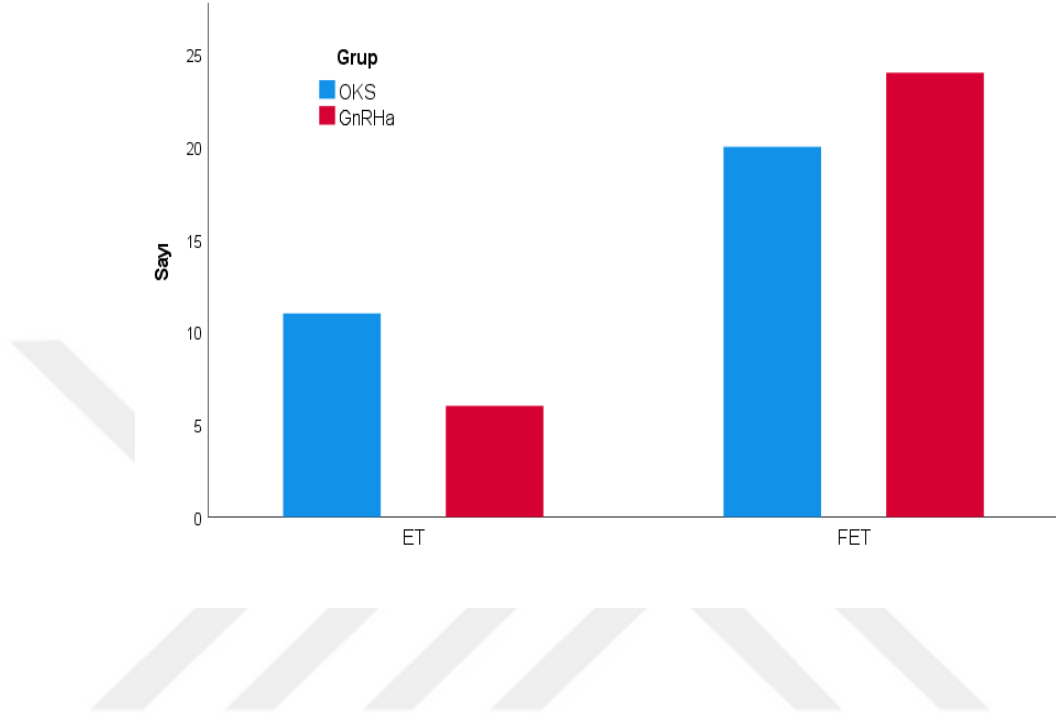
Tablo 4.2. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ET/FET dağılımı

		Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	P
ET/FET	ET	17 (27,9)	11 (35,5)	6 (20)	<0,001
	FET	44 (72,1)	20 (64,5)	24 (80)	

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında ET/FET yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.2 ve Şekil 4.1).

OKS kullanan hastaları %35,5'i Taze ET, %64,5'i FET yapılan gruptur. GnRHa kullanan hastaların ise %20'si Taze ET, %80'ni FET yapılan grup olmuştur. Sayı ve yüzdelere tablo 4.2'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ET/FET dağılımı

Tablo 4.3. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin demografik özelliklerin ET ve FET gruplarına göre dağılımı

			ET	FET	P
OKS	Yaş		32,45±4,3	33,1±4,44	0,698
	BMI		21,6±3,44	24,5±3,44	0,033
	AMH		1,1±0,92	2,58±1,77	0,005
	Sigara	Kullanmıyor	9 (81,8)	19 (95)	0,281
		Kullanıyor	2 (18,2)	1 (5)	
	Sigara	Kullanmıyor	9 (81,8)	19 (95)	0,281
		Günde 5 Den Az	2 (18,2)	1 (5)	
GnRHa	Yaş		32,5±1,97	31,67±5,4	0,548
	BMI		23,83±2,48	23,33±3,78	0,762
	AMH		1,51±0,8	2,17±1,86	0,202
	Sigara	Kullanmıyor	4 (66,7)	20 (83,3)	0,571
		Kullanıyor	2 (33,3)	4 (16,7)	
	Sigara	Kullanmıyor	4 (66,7)	20 (83,3)	0,025
		Günde 5 Den Az	2 (33,3)	0 (0)	
		Günde 6- 10	0 (0)	4 (16,7)	
Toplam	Yaş		32,47±3,57	32,32±4,98	0,895
	BMI		22,39±3,25	23,86±3,64	0,149
	AMH		1,24±0,87	2,35±1,81	0,002
	Sigara	Kullanmıyor	13 (76,5)	39 (88,6)	0,249
		Kullanıyor	4 (23,5)	5 (11,4)	
	Sigara	Kullanmıyor	13 (76,5)	39 (88,6)	0,015
		Günde 5 Den Az	4 (23,5)	1 (2,3)	
		Günde 6- 10	0 (0)	4 (9,1)	

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında; OKS kullanan Taze ET yapılan grup hastalarda BMI ortalaması 21,6±3,44; FET yapılan grupta 24,5±3,44'tür (p=0,033). AMH ortalaması, OKS kullanan Taze ET yapılan grupta 1,1±0,92; FET yapılan grupta 2,58±1,77'dir (p=0,005). Tüm hastalarda ise AMH ortalaması Taze ET yapılan grupta 1,24±0,87; FET yapılan grupta 2,35±1,81'dir (p=0,002). GnRHa

kullanan ve tüm hastalarda sigara içip içmeme arasında anlamlı fark tespit edilmese de sigara içen grupta içilen sigara sayıları karşılaştırıldığında, daha fazla sigara içme oranı tespit edilmiştir. Diğer alt gruplarda demografik özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda infertilite nedenleri ve sürelerinin dağılımı

	Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	p
İnfertilite Nedeni				
Açıklanamayan	16 (26,2)	9 (29)	7 (23,3)	0,450
Dor	26 (42,6)	12 (38,7)	14 (46,7)	
Erkek Faktör	11 (18)	4 (12,9)	7 (23,3)	
Tubal Faktör	2 (3,3)	2 (6,5)	0 (0)	
Hem Kadın Hem Erkek Faktör	6 (9,8)	4 (12,9)	2 (6,7)	
İnfertilite Süresi	3,45±2,32	3,94±2,78	2,95±1,61	0,096

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında infertilite nedenleri ve süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda infertilite nedenleri ve sürelerinin ET ve FET gruplarına göre dağılımı.

			ET	FET	p
OKS	İnfertilite Nedeni	Açıklanamayan	1 (9,1)	8 (40)	0,240
		Dor	7 (63,6)	5 (25)	
		Erkek Faktör	1 (9,1)	3 (15)	
		Tubal Faktör	1 (9,1)	1 (5)	
		Hem Kadın Hem Erkek Faktör	1 (9,1)	3 (15)	
		İnfertilite Süresi	5±3,22	3,35±2,4	0,116
GnRHa	İnfertilite Nedeni	Açıklanamayan	1 (16,7)	6 (25)	0,820
		Dor	3 (50)	11 (45,8)	
		Erkek Faktör	1 (16,7)	6 (25)	
		Tubal Faktör	0 (0)	0 (0)	
		Hem Kadın Hem Erkek Faktör	1 (16,7)	1 (4,2)	
		İnfertilite Süresi	3,25±1,94	2,88±1,56	0,618
Toplam	İnfertilite Nedeni	Açıklanamayan	2 (11,8)	14 (31,8)	0,354
		Dor	10 (58,8)	16 (36,4)	
		Erkek Faktör	2 (11,8)	9 (20,5)	
		Tubal Faktör	1 (5,9)	1 (2,3)	
		Hem Kadın Hem Erkek Faktör	2 (11,8)	4 (9,1)	
		İnfertilite Süresi	4,38±2,9	3,09±1,97	0,105

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında infertilite nedenleri ve süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda gebelik öyküleri dağılımı.

		Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	P
Gravida	Yok	47 (77)	24 (77,4)	23 (76,7)	0,930
	1	9 (14,8)	4 (12,9)	5 (16,7)	
	2	2 (3,3)	1 (3,2)	1 (3,3)	
	3	3 (4,9)	2 (6,5)	1 (3,3)	
Parite	Yok	55 (90,2)	28 (90,3)	27 (90)	0,548
	1	5 (8,2)	2 (6,5)	3 (10)	
	3	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	
Abort	Yok	52 (85,2)	26 (83,9)	26 (86,7)	0,853
	1	6 (9,8)	3 (9,7)	3 (10)	
	2	3 (4,9)	2 (6,5)	1 (3,3)	
Yaşayan Çocuk	Yok	55 (90,2)	28 (90,3)	27 (90)	0,548
	1	5 (8,2)	2 (6,5)	3 (10)	
	2	1 (1,6)	1 (3,2)	0 (0)	

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında gebelik öyküleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda gebelik öyküleri ET ve FET gruplarına göre dağılımı

		ET	FET	P
OKS	Gravida	Yok	8 (72,7)	0,245
		1	1 (9,1)	
		2	0 (0)	
		3	2 (18,2)	
	Parite	Yok	9 (81,8)	0,436
		1	1 (9,1)	
		3	1 (9,1)	
	Abort	Yok	8 (72,7)	0,590
		1	2 (18,2)	
		2	1 (9,1)	
	Yaşayan Çocuk	Yok	9 (81,8)	0,436
		1	1 (9,1)	
		2	1 (9,1)	
GnRHa	Gravida	Yok	2 (33,3)	0,016
		1	2 (33,3)	
		2	1 (16,7)	
		3	1 (16,7)	
	Parite	Yok	4 (66,7)	0,094
		1	2 (33,3)	
		3	0 (0)	
	Abort	Yok	4 (66,7)	0,280
		1	1 (16,7)	
		2	1 (16,7)	
	Yaşayan Çocuk	Yok	4 (66,7)	0,094
		1	2 (33,3)	
		2	0 (0)	
Toplam	Gravida	Yok	10 (58,8)	0,020
		1	3 (17,6)	
		2	1 (5,9)	
		3	3 (17,6)	
	Parite	Yok	13 (76,5)	0,046
		1	3 (17,6)	
		3	1 (5,9)	
			0 (0)	

Tablo 4.7. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda gebelik öyküleri ET ve FET gruplarına göre dağılımı (devamı)

Abort	Yok	12 (70,6)	40 (90,9)	0,112
	1	3 (17,6)	3 (6,8)	
	2	2 (11,8)	1 (2,3)	
Yaşayan Çocuk	Yok	13 (76,5)	42 (95,5)	0,046
	1	3 (17,6)	2 (4,5)	
	2	1 (5,9)	0 (0)	
	Var	4 (23,5)	10 (22,7)	

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında; GnRHa kullanan hastalarda gravida yönünden tüm hastalarda ise gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Diğer alt gruplarda gebelik öyküleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.7.).

Tablo 4.8. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal hormon düzeylerinin dağılımı.

	Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	P
Bazal FSH (IU/L)*	6,35±2,91	6,72±3,29	5,96±2,47	0,317
TSH (mIU/L)*	2,07±0,79	1,99±0,69	2,15±0,89	0,438
Prolaktin (ng/mL) *	15,36±5,33	15,34±5,19	15,38±5,56	0,973
D21 Progesteron (ng/mL) *	7,66±5,03	7,26±5,26	8,08±4,83	0,528

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında Bazal FSH (IU/L), TSH (mIU/L), PRL (ng/mL), D21 Progesteron (ng/mL) düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal hormon düzeylerinin ET ve FET gruplarına göre dağılımı

		ET	FET	P
OKS	Bazal FSH(IU/L)	7,85±4,8	6,09±1,96	0,268
	TSH (mIU/L)	1,94±0,76	2,03±0,67	0,745
	Prolaktin (ng/mL)	13,67±5,32	16,25±5,02	0,191
	D21Progesteron(ng/mL)	8,65±6,07	6,5±4,75	0,284
GnRHa	Bazal FSH(IU/L)	6,13±2,08	5,92±2,59	0,854
	TSH (mIU/L)	2,28±1,06	2,12±0,86	0,699
	Prolaktin (ng/mL)	12,58±3,61	16,08±5,8	0,088
	D21Progesteron(ng/mL)	8,97±5,53	7,86±4,75	0,624
Toplam	Bazal FSH(IU/L)	7,24±4,06	6±2,3	0,246
	TSH (mIU/L)	2,06±0,86	2,08±0,78	0,930
	Prolaktin (ng/mL)	13,29±4,7	16,16±5,4	0,059
	D21Progesteron(ng/mL)	8,76±5,71	7,24±4,74	0,294

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında Bazal FSH (IU/L), TSH (mIU/L), PRL (ng/mL), D21 Progesteron (ng/mL) düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.9).

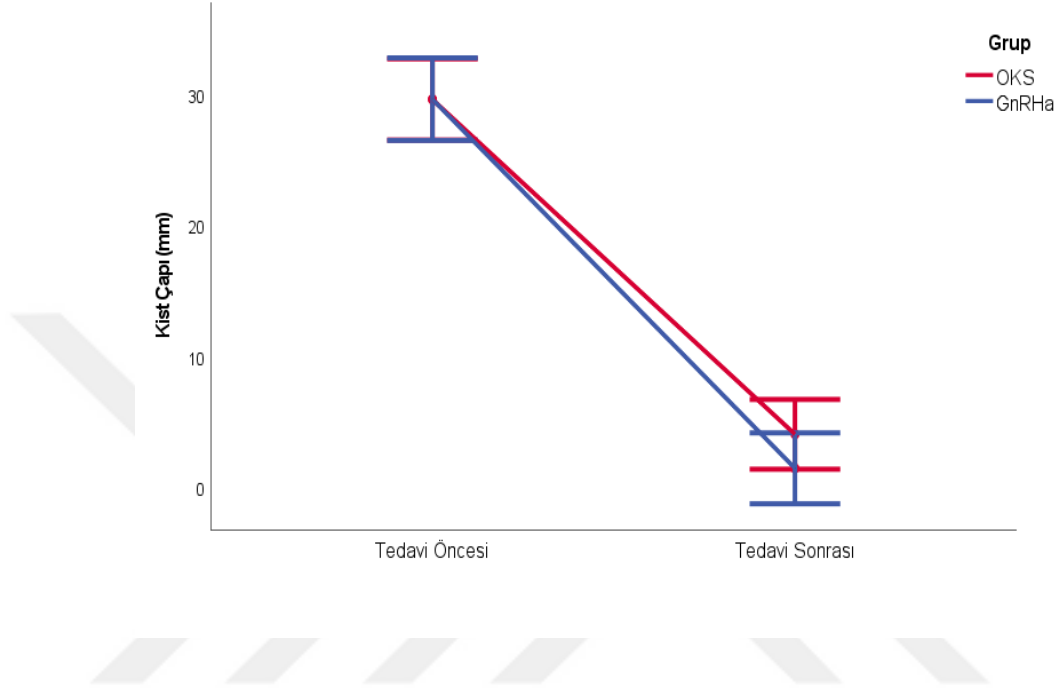
Tablo 4.10. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin kist tipleri, kist çapları ve E2 düzeylerinin dağılımı

		Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	p¹
Kist Tipi	Fonksiyonel Kist (Korpus Luteum, Hemorajik)	36 (59,0)	16 (51,6)	20 (66,7)	0,350
	Basit Kist	25 (41,0)	15 (48,4)	10 (33,3)	
	Tedavi Öncesi	29,62±8,54 (19-55)	29,61±8,87 (19-55)	29,63±8,33 (20-53)	0,896
Kist Çapı (mm)*	Tedavi Sonrası	1,34±0,68 (0-40)	1,29±0,64 (0-40)	1,4±0,72 (0-15)	0,233
	p²	<0,001	<0,001	<0,001	
E2 (ng/L)*	Bazal	40,75±18,28 ^a	41,45±16,37 ^a	40,03±20,33 ^a	0,765
	Tedavi Öncesi	96,66±70,7 ^b	96,19±79 ^b	97,13±62,33 ^b	0,959
	Tedavi Sonrası	30,64±10,79 ^c	29,16±10,92 ^c	32,17±10,62 ^a	0,280
	p³	<0,001^{**}	<0,001^{**}	<0,001^{**}	

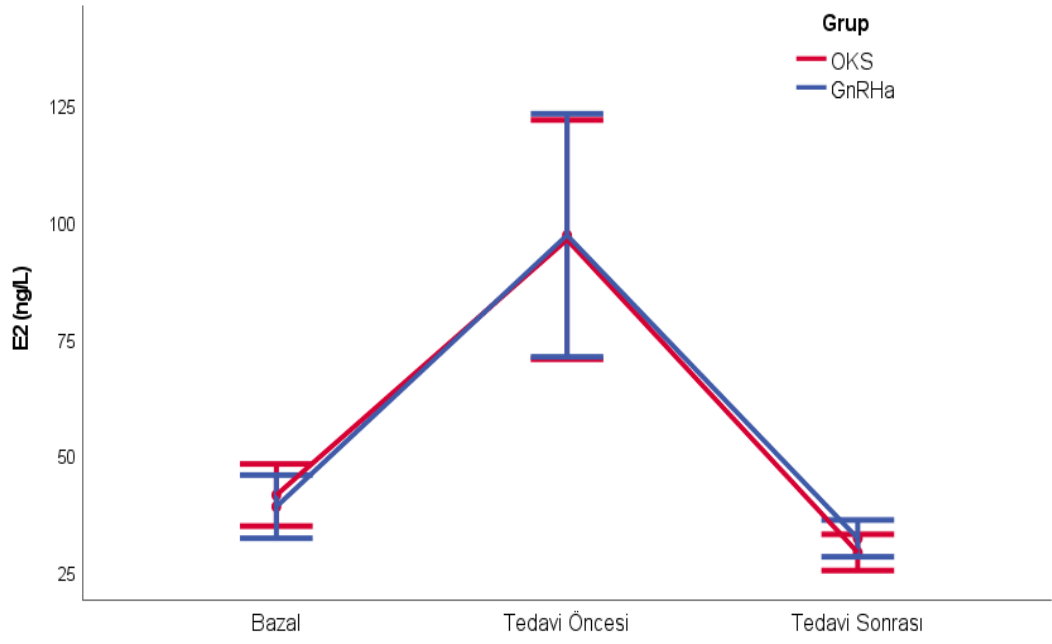
İstatistikler ortalama ±standart sapma (min-max) ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir. ¹: OKS ve GnRHa grupları arasındaki karşılaştırma sonucu. ²: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu. ³: Bazal, Tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır. **: Aynı harfe sahip gruplar benzer olup, farklı harfe sahip gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında kist tipleri, kist çapları ve E2 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gerek tüm hastalarda gerekse OKS kullanan ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere kist çapı yönünden tedavi öncesi ve sonrası arasında, E2 düzeyleri yönünden ise bazal, tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, özellikle tedavi öncesine göre tedavi sonrasında kist çapları ile E2 düzeylerinin ciddi azalma gösterdiği görülmüştür. OKS kullanan hastalarda tedavi öncesi kist çapı ortalaması 29,61±8,87(19-55) iken; tedavi sonrası kist çapı ortalaması 1,29±0,64(0-40)'tür (p² <0,001). GnRHa kullanan hastalarda tedavi öncesi kist çapı ortalaması 29,63±8,33(20-53); tedavi sonrası kist çapı ortalaması 1,4±0,72(0-15)'dir (p² <0,001). Bu anlamlı

küçülme şekil 4.2’de gösterilmiştir. OKS kullanan hastalarda tedavi öncesi E2 düzeyi $96,19 \pm 79$ iken; tedavi sonrası E2 düzeyi $29,16 \pm 10,92$ gerilemiştir ($p^3 < 0,001$). GnRH α kullanan hastalarda ise tedavi öncesi E2 düzeyi $97,13 \pm 62,33$ iken, tedavi sonrası $32,17 \pm 10,62$ ’ye gerilemiştir ($p^3 < 0,001$) (Tablo 4.10 ve Şekil 4.3).



Şekil 4.2. OKS ve GnRH α kullanan hastalarda kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi



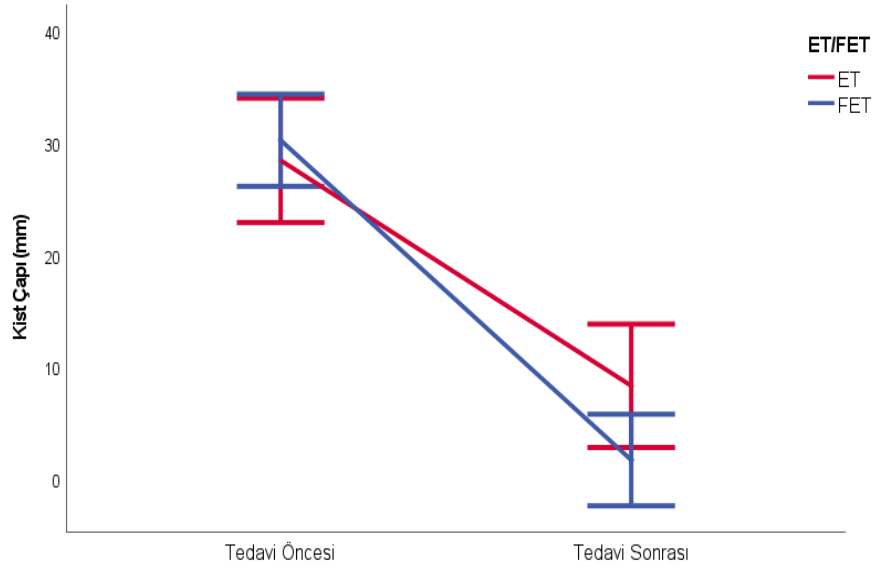
Şekil 4.3. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi

Tablo 4.11. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin kist tipleri, kist çapları ve E2 düzeylerinin ET ve FET gruplarına göre dağılımı

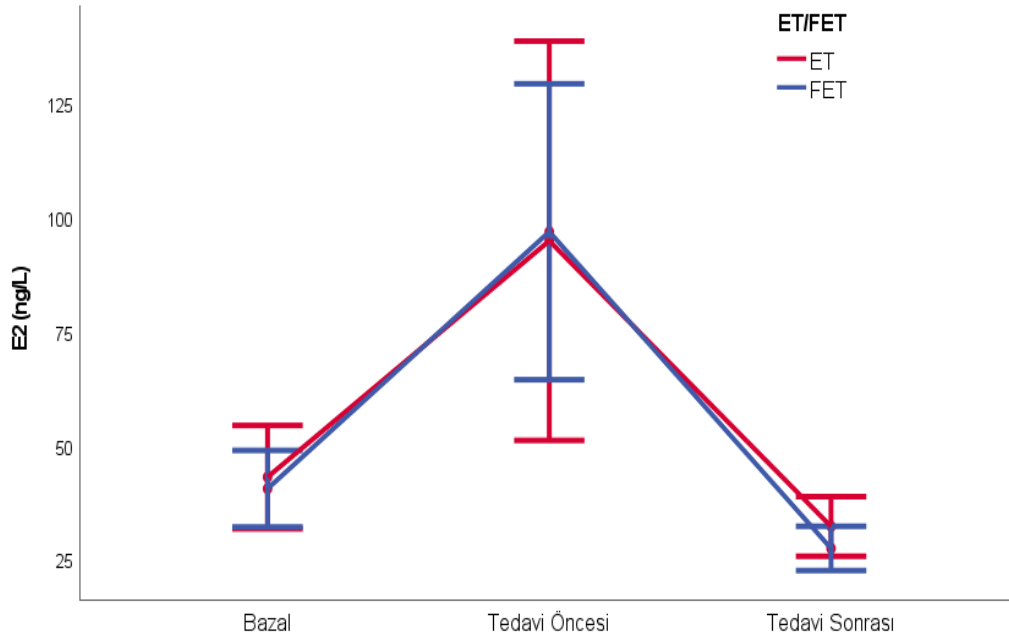
			ET	FET	p ¹
OKS	Kist Tipi	Fonksiyonel Kist (Korpus Luteum, Hemorajik)	7 (63,6)	9 (45)	0,537
		Basit Kist	4 (36,4)	11 (55)	
	Kist Çapı (mm)*	Tedavi Öncesi	28,45±11,1 (19-55)	30,25±7,63 (19-45)	0,359
		Tedavi Sonrası	8,36±13,2 (0-40)	1,75±5,45 (0-20)	0,212
		p ²	<0,001	<0,001	
	E2 (ng/L)*	Bazal	43,09±18,41 ^{a,b}	40,55±15,57 ^a	0,687
		Tedavi Öncesi	94,91±72,01 ^a	96,9±84,4 ^b	0,948
		Tedavi Sonrası	32,27±15,27 ^b	27,45±7,53 ^c	0,246
		p ³	0,016 ^{**}	<0,001 ^{**}	
GnRHa	Kist Tipi	Fonksiyonel Kist (Korpus Luteum, Hemorajik)	4 (66,7)	16 (66,7)	1,000
		Basit Kist	2 (33,3)	8 (33,3)	
	Kist Çapı (mm)*	Tedavi Öncesi	31,67±12,56 (21-53)	29,13±7,19 (20-45)	0,820
		Tedavi Sonrası	2,5±6,12 (0-15)	1,25±4,23 (0-15)	0,781
		p ²	<0,001	<0,001	
	E2 (ng/L)*	Bazal	35±18,86	41,29±20,87 ^a	0,507
		Tedavi Öncesi	101,33±75,72	96,08±60,39 ^b	0,857
		Tedavi Sonrası	32,67±10,98	32,04±10,77 ^a	0,900
		p ³	0,074	<0,001 ^{**}	
Toplam	Kist Tipi	Fonksiyonel Kist (Korpus Luteum, Hemorajik)	11 (64,7)	25 (56,8)	0,786
		Basit Kist	6 (35,3)	19 (43,2)	
	Kist Çapı (mm)*	Tedavi Öncesi	29,59±11,35 (19-55)	29,64±7,33 (19-45)	0,463
		Tedavi Sonrası	6,29±11,36 (0-40)	1,48±4,77 (0-20)	0,035
		p ²	<0,001	<0,001	
	E2 (ng/L)*	Bazal	40,24±18,41 ^a	40,95±18,45 ^a	0,892
		Tedavi Öncesi	97,18±71,02 ^b	96,45±71,4 ^b	0,972
		Tedavi Sonrası	32,41±13,55 ^a	29,95±9,61 ^c	0,430
		p ³	0,001 ^{**}	<0,001 ^{**}	

İstatistikler ortalama (min-max) $\pm$ standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir. ¹: ET ve FET grupları arasındaki karşılaştırma sonucu. ²: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu. ³: Bazal, Tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki karşılaştırma sonucu. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır. **: Aynı harfe sahip gruplar benzer olup, farklı harfe sahip gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

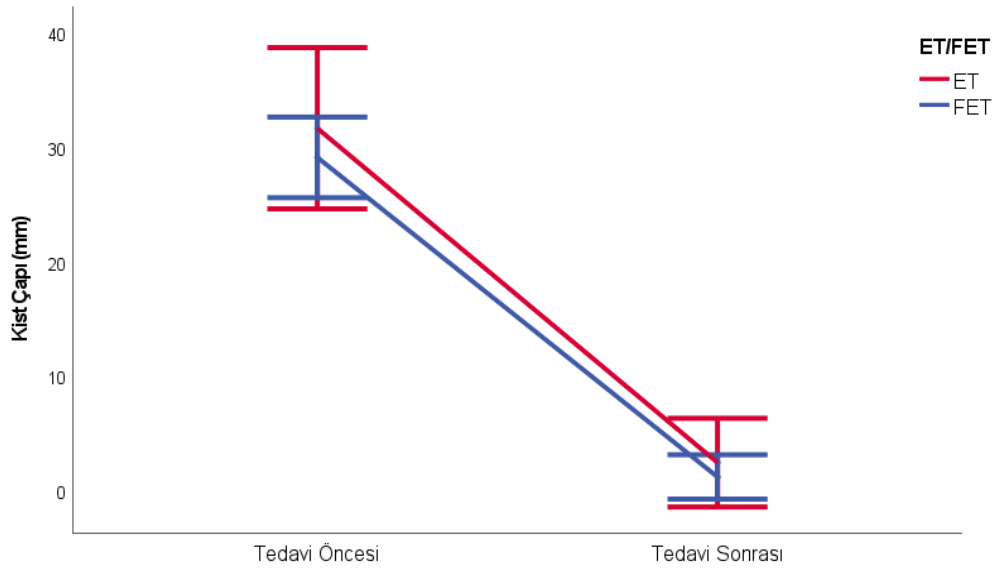
Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında; tüm hastalarda tedavi sonrası kist çapı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 4.8 ve Şekil 4.9). Taze ET ve FET yapılan gruplarda kist tipleri, kist çapları ve E2 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ET ve FET gruplarında gerek tüm hastalarda gerekse OKS kullanan ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere kist çapı yönünden tedavi öncesi ve sonrası arasında (Şekil 4.4 ve Şekil 4.6), E2 düzeyleri yönünden ise bazal, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (Şekil 4.5 ve Şekil 4.7), özellikle tedavi öncesine göre tedavi sonrasında kist çapları ile E2 düzeylerinin ciddi azalma gösterdiği görülmüştür (Tablo 4.11).



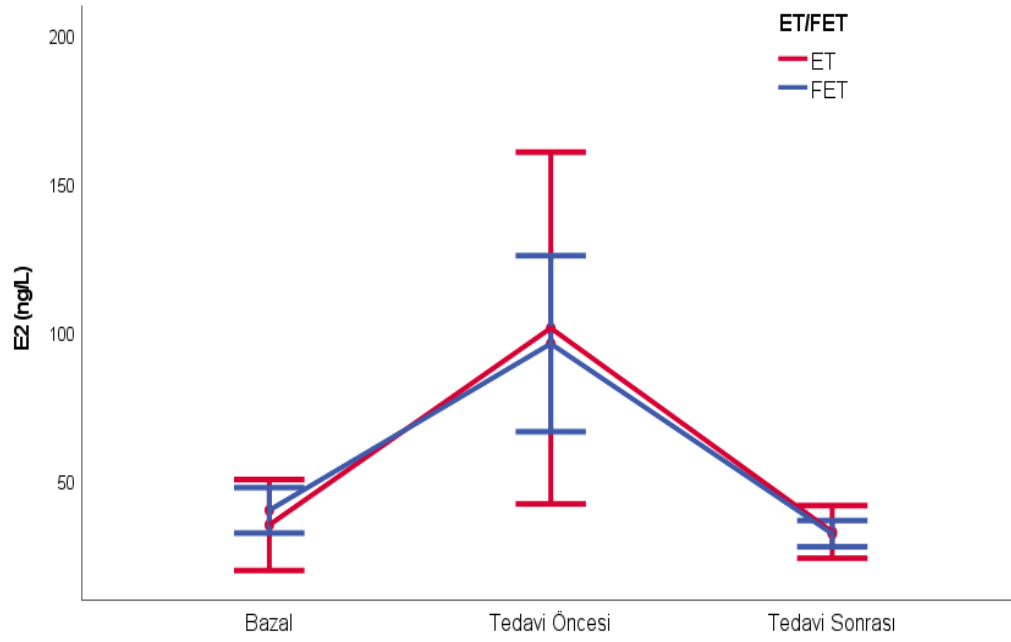
Şekil 4.4. OKS kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi



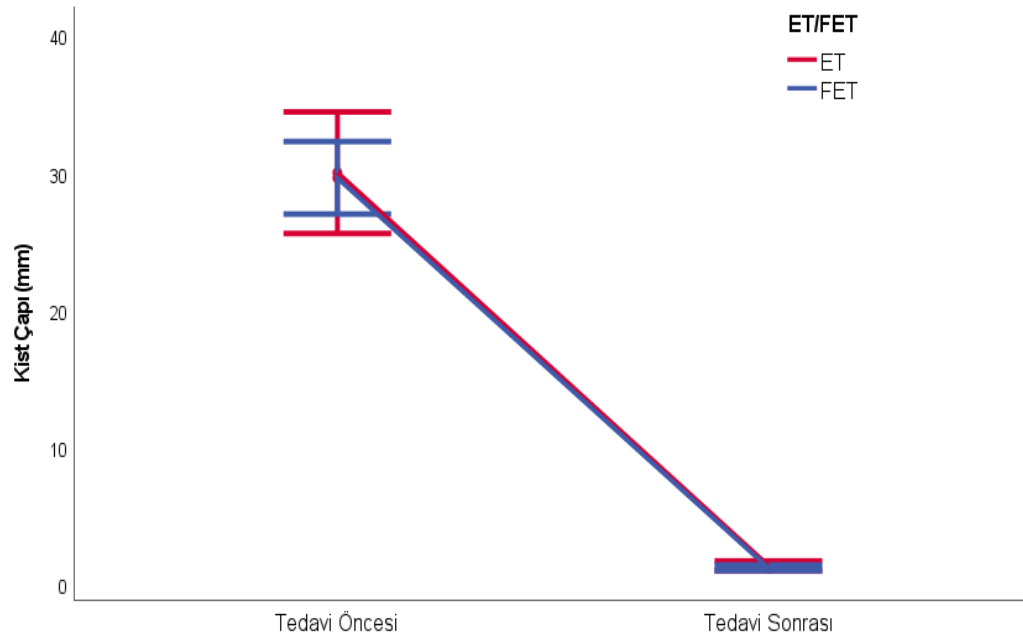
Şekil 4.5. OKS kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi



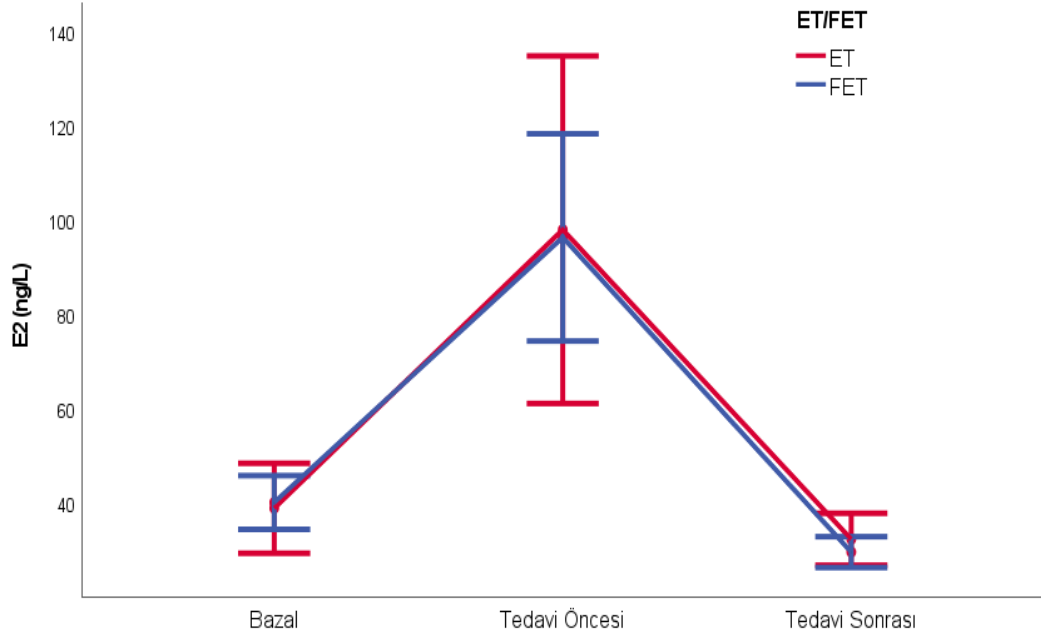
Şekil 4.6. GnRHa kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi



Şekil 4.7. GnRHa kullanan hastalarda ET/FET gruplarına göre E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi



Şekil 4.8. Tüm hastalarda ET/FET gruplarına göre kist çaplarının tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki değişimi



Şekil 4.9 Tüm hastalarda ET/FET gruplarına göre E2 düzeylerinin bazal, tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişimi

Tablo 4.12. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal ultrasonografideki AF sayılarının ve OPU zamanı toplanan oosit sayılarının dağılımı

	Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	P
Sag Over AF*	5,18±2,95	5,16±3,05	5,2±2,89	0,902
Sol Over AF*	5,26±3,36	5,52±3,74	5±2,96	0,793
Opu Sag Oosit*	3,21±2,83	3,19±2,83	3,23±2,87	0,837
Opu Sol Oosit*	3,41±3,14	3,48±3,23	3,33±3,1	0,884
Opu Total Oosit*	6,64±5,36	6,68±5,38	6,6±5,43	1,000

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında bazal ultrasonografideki AF sayıları ve OPU zamanı toplanan oosit sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.13. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda bazal ultrasonografideki AF sayılarının ve OPU zamanı toplanan oosit sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı

		ET	FET	P
OKS	Sag Over AF*	4,18±2,32	5,7±3,31	0,259
	Sol Over AF*	4,36±2,98	6,15±4,03	0,317
	Opu Sag Oosit*	2,45±2,21	3,6±3,1	0,356
	Opu Sol Oosit*	2,45±1,92	4,05±3,69	0,326
	Opu Total Oosit*	4,91±3,21	7,65±6,12	0,329
GnRHa	Sag Over AF*	4,5±1,05	5,38±3,19	0,794
	Sol Over AF*	4,5±2,26	5,13±3,14	0,792
	Opu Sag Oosit*	3,17±1,83	3,25±3,11	0,577
	Opu Sol Oosit*	2,33±2,07	3,58±3,3	0,525
	Opu Total Oosit*	5,67±2,8	6,83±5,93	0,979
Toplam	Sag Over AF*	4,29±1,93	5,52±3,21	0,256
	Sol Over AF*	4,41±2,67	5,59±3,57	0,358
	Opu Sag Oosit*	2,71±2,05	3,41±3,08	0,617
	Opu Sol Oosit*	2,41±1,91	3,8±3,45	0,260
	Opu Total Oosit*	5,18±3	7,2±5,96	0,457

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır.

Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında bazal ultrasonografideki AF sayıları ve OPU zamanı toplanan oosit sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin GV, M1, M2 ve Fertilize oosit sayılarının dağılımı

	Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	P
Oosit GV*	0,8±1,7	0,87±2,08	0,73±1,23	0,723
Oosit M1*	0,79±1,07	0,65±0,75	0,93±1,31	0,577
Oosit M2*	5,02±4,13	5,13±4,26	4,9±4,06	0,925
Fertilize Oosit*	4,15±3,13	4,1±2,9	4,2±3,41	0,959

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında GV, M1, M2 ve Fertilize oosit sayılarının yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. M2 oosit sayısı OKS uygulanan hastalarda ortalama sayı 5,13±4,26; GnRH agonist uygulanan hastalarda ise 4,9±4,06 olup (p=0,925) anlamlı fark bulunmamıştır. Fertilize oosit sayı ortalaması OKS grubunda 4,1±2,9; GnRH grubunda 4,2±3,41'dir (Tablo 4.14).

Tablo 4.15. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin GV, M1, M2 ve Fertilize oosit sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı

		ET	FET	P
OKS	Oosit GV*	0,64±1,03	1±2,49	0,842
	Oosit M1*	0,45±0,69	0,75±0,79	0,296
	Oosit M2*	3,73±2,45	5,9±4,88	0,428
	Fertilize Oosit*	3,18±2,04	4,6±3,22	0,238
GnRha	Oosit GV*	0,33±0,52	0,83±1,34	0,516
	Oosit M1*	1±0,89	0,92±1,41	0,468
	Oosit M2*	4,17±2,23	5,08±4,42	0,916
	Fertilize Oosit*	3,67±2,73	4,33±3,6	0,896
Toplam	Oosit GV*	0,53±0,87	0,91±1,93	0,742
	Oosit M1*	0,65±0,79	0,84±1,16	0,707
	Oosit M2*	3,88±2,32	5,45±4,6	0,564
	Fertilize Oosit*	3,35±2,23	4,45±3,39	0,388

İstatistikler ortalama ±standart sapma biçiminde gösterilmiştir. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır.

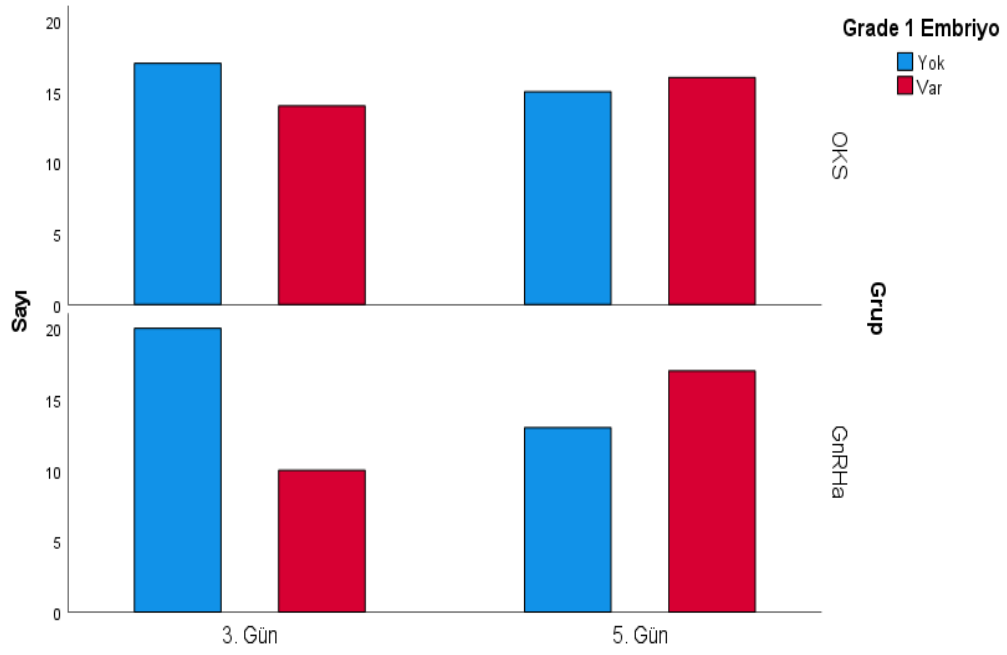
Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında GV, M1, M2 ve Fertilize oosit sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin Grade 1 ve toplam embriyo sayılarının dağılımı

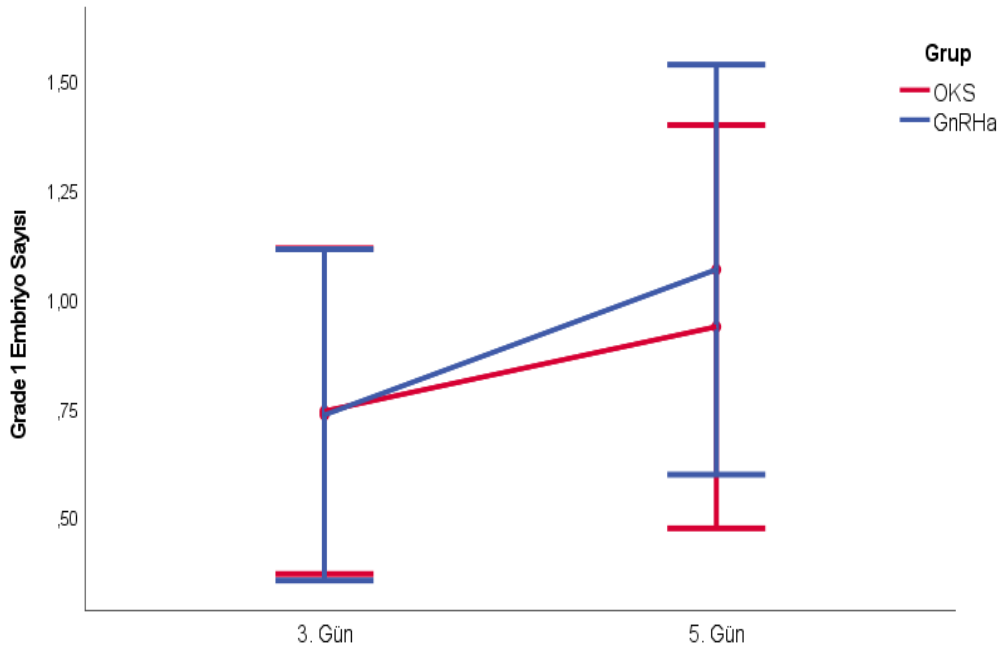
			Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRHa (n=30)	p ¹
Grade 1 Embriyo	3. Gün	Yok	37 (60,7)	17 (54,8)	20 (66,7)	0,494
		Var	24 (39,3)	14 (45,2)	10 (33,3)	
	5. Gün	Yok	28 (45,9)	15 (48,4)	13 (43,3)	0,889
		Var	33 (54,1)	16 (51,6)	17 (56,7)	
	p ²		0,289	0,855	0,248	
Grade 1 Embriyo Sayısı*	3. Gün		0,74±1,03	0,74±0,93	0,73±1,14	0,644
	5. Gün		1±1,28	0,94±1,21	1,07±1,36	0,722
	p ²		0,577	0,769	0,626	
Embriyo	3. Gün	Yok	35 (57,4)	17 (54,8)	18 (60,0)	0,882
		Var	26 (42,6)	14 (45,2)	12 (40,00)	
	5. Gün	Yok	24 (39,3)	14 (45,2)	10 (33,3)	0,494
		Var	37 (60,7)	17 (54,8)	20 (66,7)	
	p ²		0,193	0,719	0,186	
Embriyo Sayısı*	3. Gün		0,95±1,03	0,87±1,12	1,03±1,38	0,840
	5. Gün		1,75±2,31	1,48±2,01	2,03±2,59	0,289
	p ²		0,239	0,513	0,353	

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir. ¹: OKS ve GnRHa grupları arasındaki karşılaştırma sonucu. ²:3. ve 5. gün arasındaki karşılaştırma sonucu. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır.

OKS ve GnRHa kullanan hastalar arasında grade 1 ve toplam embriyo sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.16; Şekil 4.10 ve Şekil 4.11).



Şekil 4.10. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün Grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi



Şekil 4.11. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi

Tablo 4.17. OKS ve GnRH'a kullanan hastalara ilişkin Grade 1 embriyo sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı

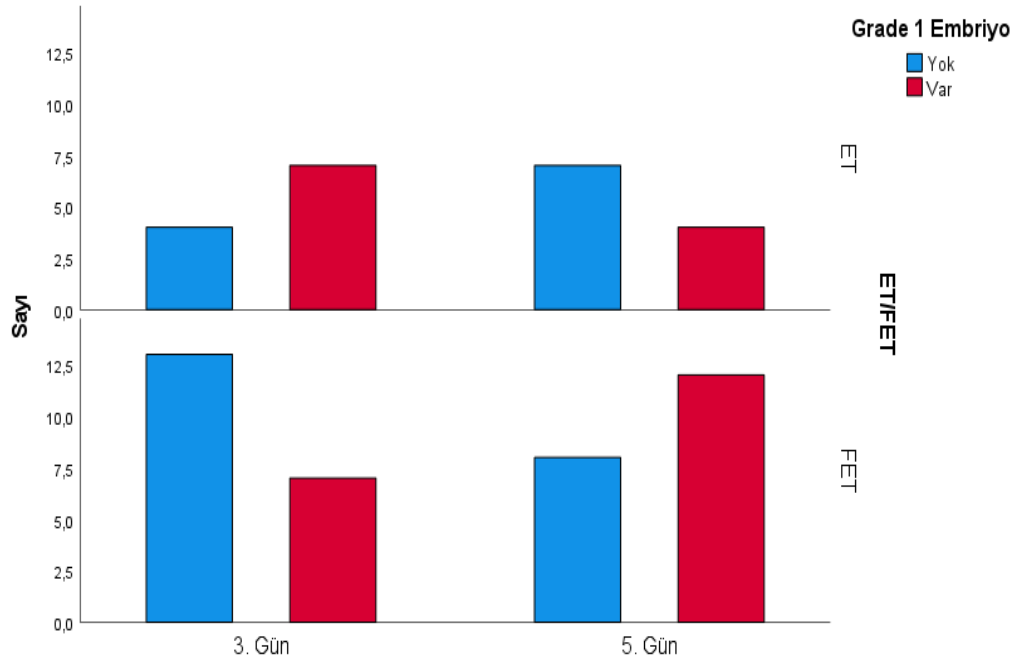
			ET	FET	p ¹
OKS	Grade 1 Embriyo	3. Gün	Yok	4 (36,4)	0,153
			Var	7 (63,6)	
		5. Gün	Yok	7 (63,6)	0,273
			Var	4 (36,4)	
		p ²		0,549	0,359
	Grade 1 Embriyo Sayısı*	3. Gün		1±0,89	0,178
		5. Gün		0,64±1,03	0,257
		p ²		0,468	0,345
	Embriyo	3. Gün	Yok	4 (36,4)	0,153
			Var	7 (63,6)	
		5. Gün	Yok	7 (63,6)	0,153
			Var	4 (36,4)	
		p ²		0,549	0,263
	Embriyo Sayısı*	3. Gün		1,09±0,94	0,226
		5. Gün		0,91±1,58	0,142
		p ²		0,527	0,214
GnRH'a	Grade 1 Embriyo	3. Gün	Yok	2 (33,3)	0,141
			Var	4 (66,7)	
		5. Gün	Yok	4 (66,7)	0,360
			Var	2 (33,3)	
		p ²		0,687	0,078
	Grade 1 Embriyo Sayısı*	3. Gün		1,17±0,98	0,135
		5. Gün		1±1,67	0,525
		p ²		0,829	0,387
	Embriyo	3. Gün	Yok	2 (33,3)	0,184
			Var	4 (66,7)	
		5. Gün	Yok	4 (66,7)	0,141
			Var	2 (33,3)	
		p ²		0,687	0,052
	Embriyo Sayısı*	3. Gün		1,67±1,37	0,156
		5. Gün		1,5±2,81	0,250
		p ²		0,595	0,137
Toplam	Grade 1 Embriyo	3. Gün	Yok	6 (35,3)	0,026
			Var	11 (64,7)	
		5. Gün	Yok	11 (64,7)	0,067

Tablo 4.17. OKS ve GnRHa kullanan hastalara ilişkin Grade 1 embriyo sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı (devamı)

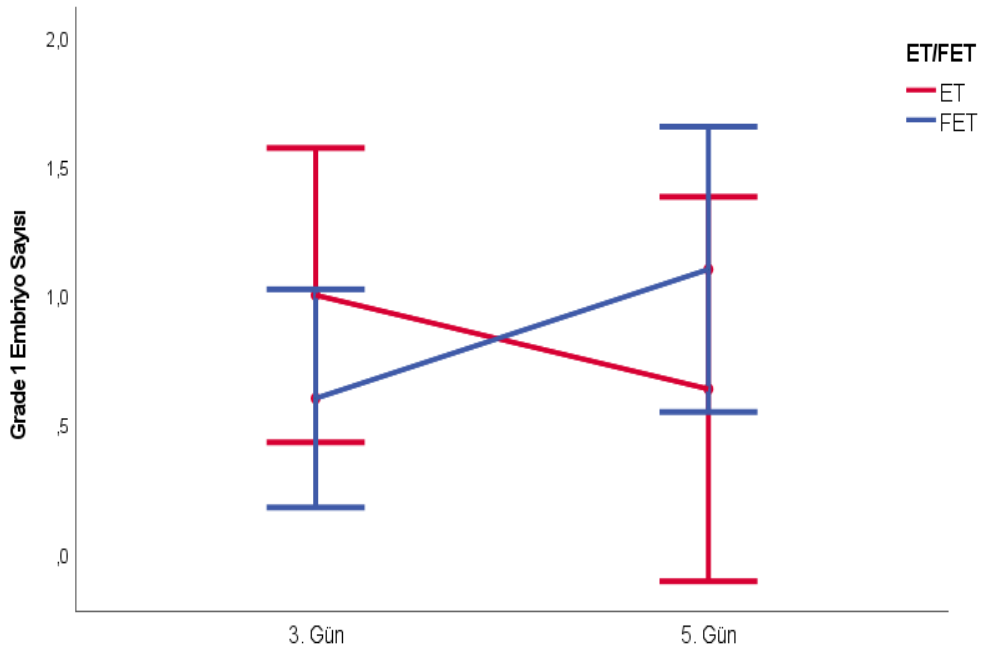
		Var	6 (35,3)	27 (61,4)	
		p²	0,332	0,040	
Grade 1 Embriyo Sayısı*	3. Gün		1,06±0,90	0,61±1,06	0,040
	5. Gün		0,76±1,25	1,09±1,29	0,185
	p²		0,483	0,208	
Embriyo	3. Gün	Yok	6 (35,3)	29 (57,4)	0,060
		Var	11 (64,7)	15 (42,6)	
	5. Gün	Yok	11 (64,7)	13 (29,5)	0,012
		Var	6 (35,3)	31 (70,5)	
	p²		0,332	0,021	
Embriyo Sayısı*	3. Gün		1,29±1,1	0,82±1,28	0,077
	5. Gün		1,12±2,03	2±2,39	0,042
	p²		0,472	0,053	

İstatistikler ortalama ±standart sapma ve sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir. ¹: ET ve FET grupları arasındaki karşılaştırma sonucu. ²: 3. ve 5. gün arasındaki karşılaştırma sonucu. *: Analizlerde nonparametrik yöntem kullanılmıştır.

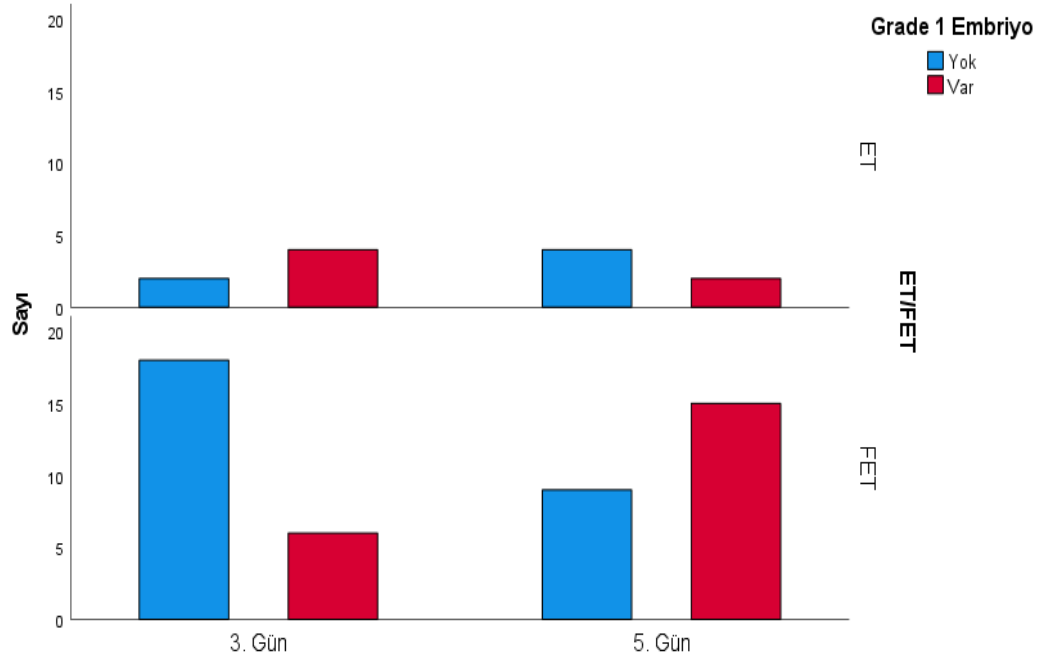
Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında; tüm hastalarda 3. Gün grade 1 embriyo mevcudiyeti ve sayısı, 5. Günde toplam embriyo mevcudiyeti ve sayısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 4.16 ve Şekil 4.17). Diğer alt gruplarda grade 1 ve toplam embriyo sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. FET grubunda tüm hastalarda 3. Gün ve 5. Gün arasında grade 1 embriyo mevcudiyeti, toplam embriyo mevcudiyeti ve toplam embriyo sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. 3. Gün ile 5. Gün arasında diğer değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.17; Şekil 4.13 ve Şekil 4.15).



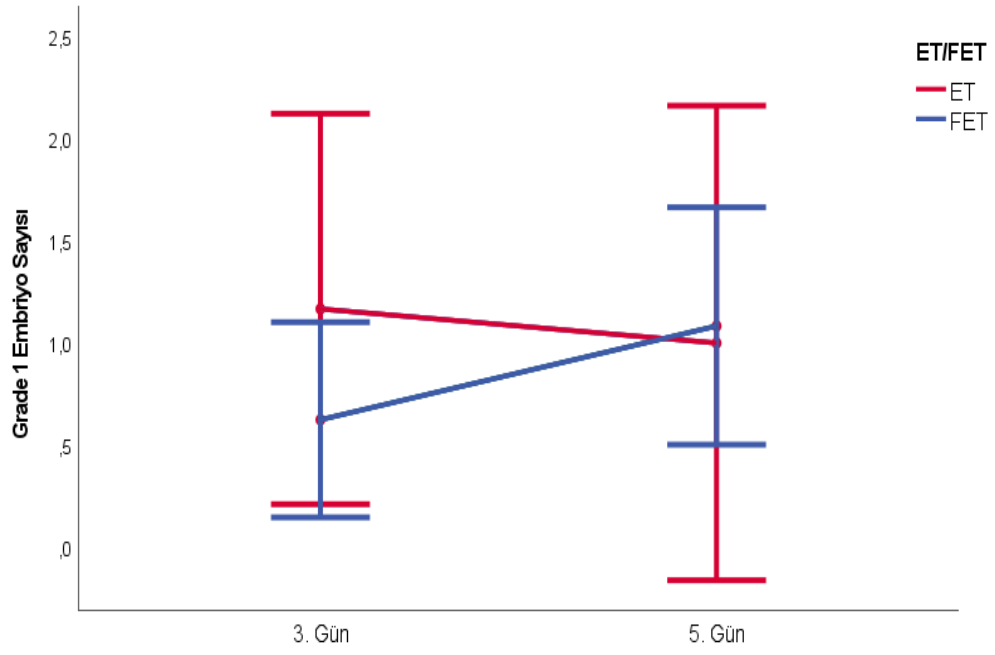
Şekil 4.12. OKS kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi



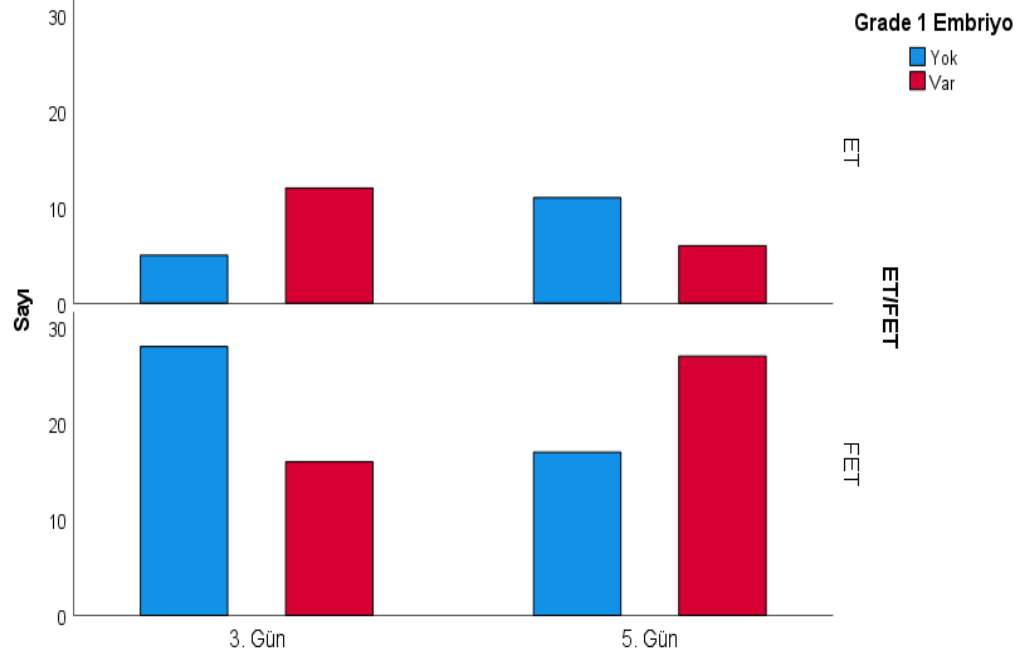
Şekil 4.13. OKS kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi



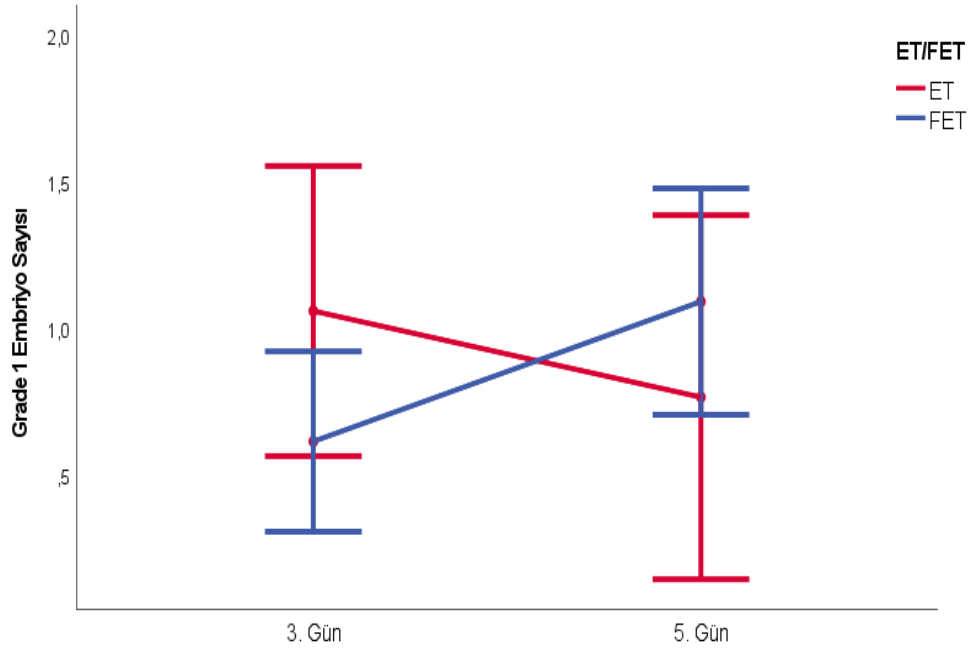
Şekil 4.14. GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi



Şekil 4.15. GnRHa kullanan hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi



Şekil 4.16. Tüm hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo mevcudiyetinin değişimi



Şekil 4.17. Tüm hastalarda 3. ve 5. Gün grade 1 embriyo sayılarının değişimi

Tablo 4.18. OKS ve GnRH α kullanan hastalarda elde edilen gebelik sayılarının dağılımı

		Toplam (n=61)	OKS (n=31)	GnRH α (n=30)	P
Gebelik (Klinik)	Yok	47 (77)	24 (77,4)	23 (76,7)	0,944
	Var	14 (23)	7 (22,6)	7 (23,3)	

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

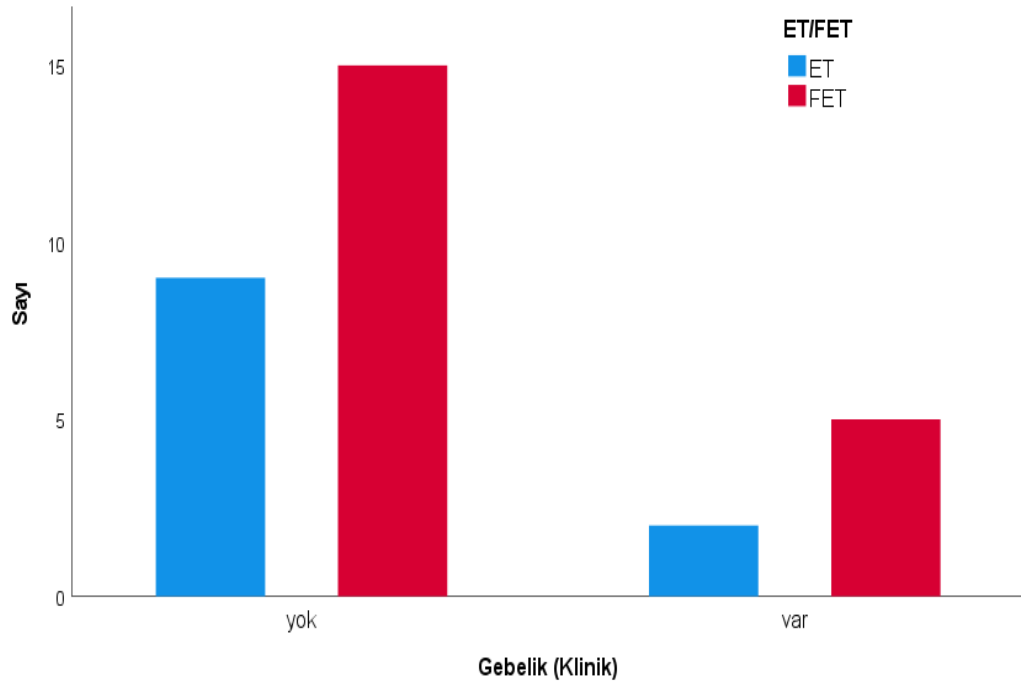
OKS kullanan hastalar arasında elde edilen klinik gebelik %22,6; GnRH α kullanan hastalar arasında ise %23,3'tür ($p=0,944$). Bu iki grup arasında elde edilen gebelik sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.19. OKS ve GnRHa kullanan hastalarda elde edilen gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı

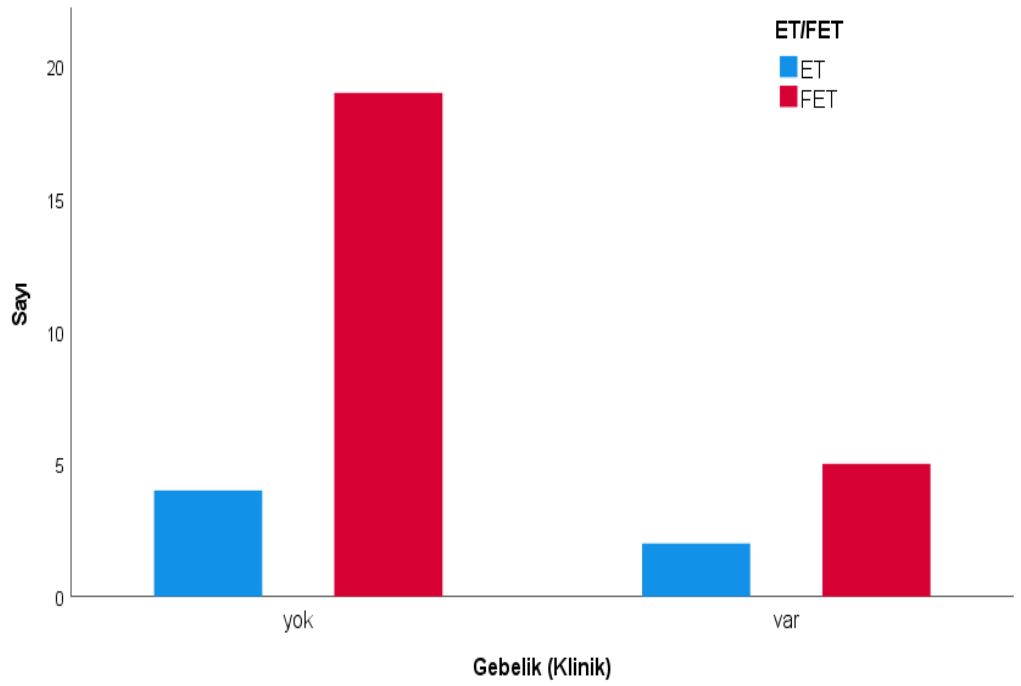
			ET	FET	P
OKS	Gebelik (Klinik)	Yok	9 (81,8)	15 (75)	1,000
		Var	2 (18,2)	5 (25)	
GnRHa	Gebelik (Klinik)	Yok	4 (66,7)	19 (79,2)	0,603
		Var	2 (33,3)	5 (20,8)	
Toplam	Gebelik (Klinik)	Yok	13 (76,5)	34 (77,3)	1,000
		Var	4 (23,5)	10 (22,7)	

İstatistikler sayı (yüzde) biçiminde gösterilmiştir.

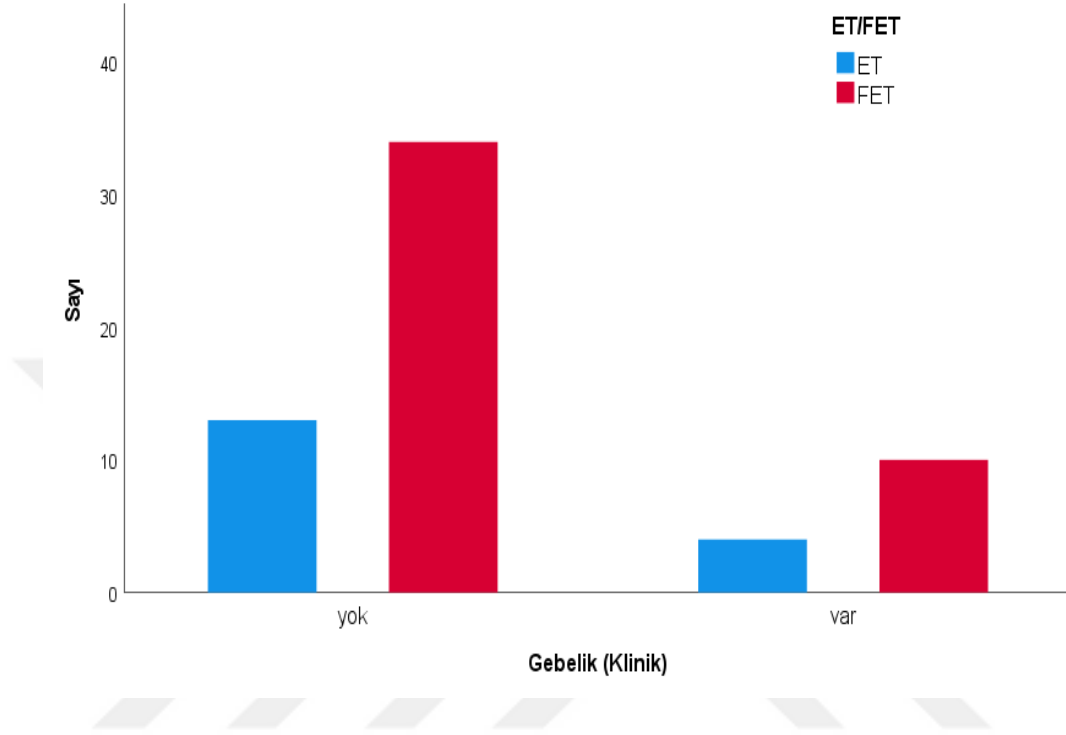
Tüm hastalarda ve OKS ve GnRHa kullanan hastalarda ayrı ayrı olmak üzere yapılan karşılaştırmalar sonucunda ET ve FET grupları arasında elde edilen klinik gebelik sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. OKS kullanan Taze ET yapılan hastalarda elde edilen klinik gebelik %18,2'dir; FET yapılan hastalarda elde edilen klinik gebelik %25'dir ($p=1,000$) (Şekil 4.18). GnRHa kullanan Taze ET yapılan hastalarda elde edilen klinik gebelik %33,3'tür; FET yapılan hastalarda elde edilen klinik gebelik %20,8'dir ($p=0,603$) (Şekil 4.19). Tüm hastalarda elde edilen klinik gebelik Taze ET yapılan hastalarda %23,5'tir; FET yapılan hastalarda %22,7'dir ($p=1,000$) (Tablo 4.19 ve Şekil 4.20).



Şekil 4.18. OKS kullanan hastalarda klinik gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı



Şekil 4.19. GnRHa kullanan hastalarda klinik gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı



Şekil 4.20. Tüm hastalarda klinik gebelik sayılarının ET ve FET gruplarına göre dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

IVF siklusu başlamadan önceki bazal ultrasonografi günü saptanan ovaryan kistin IVF tedavisi sonucu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı yazarlar başlangıçta saptanan basit kistlerin olumsuz bir etkiye neden olmadıklarını söylese de (Penzias ve ark., 1992), bazı yazarlar daha kötü sonuçlar bildirmiştir (Rizk ve ark., 1990; Segal ve ark., 1999). IVF siklusu öncesi yapılan bazal ultrasonografide saptanan ovaryan kist siklusun iptal nedeni olabilir. Klinisyenin iptal kararı vermesindeki endişeleri; kistin büyüme, torsiyon olabilme, rüptür olabilme ve mekanik bası etkisiyle foliküler gelişime izin vermemesi riskleridir. Kistin spontan gerilemesini beklemek ve bu süreçte tedaviyi ertelemek özellikle 35 yaş üzeri hastalarda büyük bir umutsuzluk ve hayal kırıklığı nedenidir. Çünkü hasta tedaviye başlamaya finansal ve duygusal açıdan hazırdır. Başlangıçtaki over kistlerinin IVF döngülerinin sonuçları üzerindeki olası zararlı etkisine üç potansiyel mekanizma ile açıklanmaktadır (McDonnell ve ark., 2014). İlk mekanizma, over kistleri, diğer foliküllerin büyümesini engelleyerek yumurtalıktaki alanı mekanik olarak azaltabilir. İkinci olarak, estradiol gibi foliküler maddelerin salınması yoluyla aktif bir parakrin veya endokrin etki gösterilebilir. Estradiol yükselmesiyle ilişkili kistler, erken bir LH artışına ve progesteronun yükselmesine neden olarak zayıf oosit kalitesine ve endometrial gelişime neden olabilir. Son olarak, over kistleri, gelişen foliküllere giden kan akışını değiştirerek sonuçta toplanan oositlerin sayısını ve kalitesini azaltabilir. Bu nedenle, IVF sikluslarının başlangıcında tespit edilen over kistlerinin tedavisi, oosit sayısı, oosit kalitesi veya gebelik oranları üzerindeki herhangi bir zararlı etkiyi azaltmak için önerilmiştir (Rizk ve ark., 1990).

Yapılan retrospektif bir çalışmada kisti olan hastalarda olmayanlara göre IVF-ICSI sonuçlarında daha kötü sonuçlar olduğu gösterilmiştir. Bazal ovaryan kistlerinin, foliküler gelişim alanını azalttığı mekanik etki veya lokal anjiyogenez üzerindeki bir etki yoluyla folikülogenezi bozabileceğini öne sürmüşlerdir (Segal ve ark., 1999). Aynı çalışmada, kisti olmayan hastaların ortalama yaşı 34.7 ± 4.5 , kisti olan hastaların 36.0 ± 4.0 'dır. Bizim çalışmamızda ise kisti mevcut hastalarımızın OKS grubunda yaş ortalaması $32,87 \pm 4,33$, GnRHa grubunun ise yaş ortalaması $31,83 \pm 4,89$ 'tir ($p=0,383$).

IVF başlangıcında over kistlerini yönetmek için farklı yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında TVUS kılavuzluğunda kist aspirasyonu, GnRH-a supresyonunun sürdürülmesi ve kist çözülene kadar kombine oral kontraseptif hap kullanılması yer alır (Segal ve ark., 1999; Biljan ve ark., 2000). GnRH-a enjeksiyonları veya oral kontraseptif haplarla karşılaştırıldığında, TVUS kılavuzluğunda kist aspirasyonu sedasyon gerektirir ve komşu pelvik organlarda potansiyel kanama, enfeksiyon veya yaralanma risklerine sahiptir (O'Neill ve ark., 2001). Yapılan bir meta-analizde IVF başlangıcından önce çapı 20 mm'den büyük olan yumurtalık kistlerini azaltmak için TVUS kılavuzluğunda kist aspirasyonu ile GnRH-a'nın devamını karşılaştıran yazarlar, toplanan oositlerde, klinik gebelik oranlarında veya canlı doğum oranlarında hiçbir fark bulamamışlardır. Bu derlemenin bulguları, özellikle anestezi gereksinimi, ekstra maliyet, psikolojik stres ve cerrahi komplikasyon riski göz önüne alındığında, bu yaklaşım için destekleyici kanıt sağlamamaktadır (McDonnell ve ark., 2014).

Over kisti oluşumunun kesin mekanizması belirsizliğini halen korumaktadır. Bazı çalışmalar, GnRH'nın da over kist oluşumuna katkıda bulunduğunu öne sürmüştür. IVF sikluslarında bu tür kistler genelde GnRH agonist protokollerinde meydana gelir ve insidansı %8 ile %10 arasında değişir (Liu ve ark., 1992). GnRH protokollerinde over kistlerinin patogenezi ile ilgili hipofiz down regülasyonundan sonra dolaşımdaki gonadotropinlerin yetersiz baskılanması öne sürülmüştür (Firouzabadi ve ark., 2010). Literatürde GnRH agonistlerinin düşük dozlarda fonksiyonel kist meydana gelmesini gösteren çalışmalar vardır (Hurst ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda yüksek doz GnRH agonist uygulanmıştır (D21'de tek doz 3,75 mg Leuprolide asetat). GnRH agonist uygulanan grupta tedavi sonrası kist çapında istatistiksel olarak anlamlı küçülme tespit edilmiştir (tedavi öncesi kist çapı ortalaması $29,63 \pm 8,33$; tedavi sonrası kist çapı ortalaması $1,5 \pm 4,58$ ($p^2 < 0,001$)).

2008 yılında Raoofi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın verileri, GnRH agonist tedavisi sonrası over kistlerinin, depo formu uygulanmasıyla artmadığını doğrulamaktadır. Bu durum, "FSH seviyesinin, LH flare up seviyelerine göre daha fazla düşmesine bağlı olabilir" şeklinde yorumlanmıştır. Bu nedenle önceki sikluslarda GnRH agonist uygulanmış over kisti öyküsü olan hastalarda, GnRH agonistinin depo formu düşünülebilir (Raoofi ve Abbas, 2008). GnRH-agonistlerin artan kullanımıyla birlikte, IVF döngülerinin başlangıcında tespit edilen yumurtalık kistlerinin

tedavisindeki faydasını araştırmak mantıklıdır. GnRH'nin fonksiyonel over kistleri üzerindeki supresyonunun, uzun aralıktaki sürdürölmesinin, kistlerin tedavisinde faydalı olabileceği görölmemektedir.

2016 yılında yapılan bir çalışmada IVF öncesi ovaryan kist saptanan hastalarda, kist aspirasyonu ve GnRH antagonist uygulanan grup karşılaştırılmıştır (Nigel Pereira ve ark., 2016). Bu çalışma bizim çalışmamızda olduğu gibi bazal ultrasonografide kist saptanarak tedavi edilen 2 grubu karşılaştıran tek çalışmadır. Çalışma tek merkezli, retrospektif, kohort bir çalışmadır. 403 hasta çalışmaya dahil edilmiştir, 41'ine (%10,2) kist aspirasyonu yapılmış olup ve 362'sine (%89,2) GnRHant tedavisi uygulanmıştır. Her iki grubun demografik özelliklerinde çalışmamızdaki gibi demografik özellikler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ovaryan kistlerin lateralitesine (sağ, sol) bakılmış olup anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı zamanda yine bizim çalışmamızdan farklı olarak GnRH ant ile tedavi edilen hastalarda daha uzun KOS süresi ve daha yüksek dozlarda gonadotropin gereksinimi değerlendirilmiş olup anlamlı olarak bulunmuştur. Toplanan matür oositlerin ortalama sayısı aynı kalmıştır; kist aspirasyonu ve GnRH ant gruplarında sırasıyla 8 (6-10) ve 8 (5-11) $p=0,99$ olup anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda da M2 oosit sayısı OKS uygulanan hastalarda ortalama $5,13\pm4,26$, GnRH a uygulanan hastalarda ise $4,9\pm4,06$ olup ($p=0,925$) anlamlı fark bulunmamıştır. Fertilize oosit sayı ortalaması OKS grubunda $4,1\pm2,9$; GnRH a grubunda $4,2\pm3,41$ 'dir ($p=0,959$). Diğer çalışmada fertilize oosit sayı yüzde ile belirtilmiş olup, kist aspirasyonu grubunda %77,9; GnRH ant grubunda %76,4'tür ($p=0,80$). Bizim çalışmamızın primer sonucu olan klinik gebelik oranı OKS kullanan hastalar arasında %22,6; GnRHa kullanan hastalar arasında ise %23,3 olmuştur ($p=0,944$). Bu yapılan çalışmada klinik gebelik yüzdesi kist aspirasyonu yapılan hastalarda %43,9; GnRHant uygulanan hastalarda ise %41,4 olmuştur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak canlı doğum oranları bakılmıştır. Kist aspirasyonu yapılanlarda %34,1; GnRHant uygulananlarda %33,4 olmuştur. Farklı tedavi protokolleri uygulanmış olsada, bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde, kist tedavi yöntemlerinin klinik gebelik oranlarında değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızın klinik gebelik oranlarının düşük olmasının nedeni, nispeten daha ileri yaşı ve düşük ovaryan rezerv olan hastaları içermesi olabilir.

Sonuç olarak, son zamanlarda uzun GnRH agonist'den GnRH antagonist bazlı IVF protokollerine geçiş olmasından dolayı, ovaryan kist tedavisinde GnRH agonist uygulamasını karşılaştıran çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle, bu çalışmanın birincil amacı, IVF sikluslarının başlangıcında saptanan benign over kistleri için GnRH agonist uygulamasına karşı OKS kullanımı seçiminin, gebelik ve embriyo sonuçları üzerinde bir etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bulgularımız, IVF-ET sikluslarının başlangıcında saptanan ovaryan kistlerinin tedavisinde OKS ve GnRH agonist uygulamasının daha üstün olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımız OKS kullanımına göre GnRH agonisti uygulanmasının, kist boyutlarını azaltmada ve kisti tedavi etmede daha etkili olduğunu gösterse de gebelik oranları açısından her iki tedavi arasında bir fark tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamız, bu iki tedavi türünün sonuçlarını karşılaştıran ilk çalışmadır. Over kistlerinin tedavisinde, IVF tedavisi öncesi yüksek doz GnRH analoğu kullanımına dair daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalar, gebelik sonuçlarına etkiyi araştırmada daha detaylı fikirler verebilir.

6. KAYNAKLAR

- Ammini, A. C., Pandey, J., Vijayaraghavan, M., & Sabherwal, U. (1994). Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 79(2), 604–608.
- Anasti, J. N., Kalantaridou, S. N., Kimzey, L. M., George, M., & Nelson, L. M. (1998). Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(5), 1144–1147.
- Andersen C. Y. (1993). Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 77(5), 1227–1234.
- Andersen, C. Y., & Byskov, A. G. (2006). Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 4064–4069.
- Baerwald, A. R., Adams, G. P., & Pierson, R. A. (2003). Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biology of reproduction*, 69(3), 1023–1031.
- Barratt, C. L. R., Björndahl, L., De Jonge, C. J., Lamb, D. J., Osorio Martini, F., McLachlan, R., Oates, R. D., van der Poel, S., St John, B., Sigman, M., Sokol, R., & Tournaye, H. (2017). The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Human reproduction update*, 23(6), 660–680.
- Biljan, M. M., Lapensée, L., Mahutte, N. G., Bissonnette, F., Hemmings, R., & Tan, S. L. (2000). Effects of functional ovarian cysts detected on the 7th day of gonadotropin-releasing hormone analog administration on the outcome of IVF treatment. *Fertility and sterility*, 74(5), 941–945.
- Bonde, A. A., Korngold, E. K., Foster, B. R., Fung, A. W., Sohaey, R., Pettersson, D. R., Guimaraes, A. R., & Coakley, F. V. (2016). Radiological appearances of corpus luteum cysts and their imaging mimics. *Abdominal radiology (New York)*, 41(11), 2270–2282.
- Breitkopf, D. M., Rosen, M. P., Young, S. L., & Nagamani, M. (2003). Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception*, 67(5), 349–353.
- Bridges, N. A., Cooke, A., Healy, M. J., Hindmarsh, P. C., & Brook, C. G. (1993). Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertility and sterility*, 60(3), 456–460.
- Burger, H. G., Yamada, Y., Bangah, M. L., McCloud, P. I., & Warne, G. L. (1991). Serum gonadotropin, sex steroid, and immunoreactive inhibin levels in the first two years of life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72(3), 682–686.

- Byskov, A. G., Andersen, C. Y., & Leonardsen, L. (2002). Role of meiosis activating sterols, MAS, in induced oocyte maturation. *Molecular and cellular endocrinology*, 187(1-2), 189–196.
- Campbell, S., Bhan, V., Royston, P., Whitehead, M. I., & Collins, W. P. (1989). Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ (Clinical research ed.)*, 299(6712), 1363–1367.
- Chabab, A., Hedon, B., Arnal, F., Diafouka, F., Bressot, N., Flandre, O., & Cristol, P. (1986). Follicular steroids in relation to oocyte development and human ovarian stimulation protocols. *Human reproduction (Oxford, England)*, 1(7), 449–454.
- Charleston, J. S., Hansen, K. R., Thyer, A. C., Charleston, L. B., Gougeon, A., Siebert, J. R., Soules, M. R., & Klein, N. A. (2007). Estimating human ovarian non-growing follicle number: the application of modern stereology techniques to an old problem. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(8), 2103–2110.
- Chassot, A. A., Ranc, F., Gregoire, E. P., Roepers-Gajadien, H. L., Taketo, M. M., Camerino, G., de Rooij, D. G., Schedl, A., & Chaboissier, M. C. (2008). Activation of beta-catenin signaling by Rspo1 controls differentiation of the mammalian ovary. *Human molecular genetics*, 17(9), 1264–1277.
- Cohen, H. L., Eisenberg, P., Mandel, F., & Haller, J. O. (1992). Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR. American journal of roentgenology*, 159(1), 89–91.
- Cohen, H. L., Shapiro, M. A., Mandel, F. S., & Shapiro, M. L. (1993). Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *AJR. American journal of roentgenology*, 160(3), 583–586.
- Corrine K Welt, WilliamF Crowley, Kathryn A Martin, Alana Chakrabarti. Normal menstrual cycle. (2022). UpToDate doi.org/10.1002/ijgo.12666
- Couzinet, B., Brailly, S., Bouchard, P., & Schaison, G. (1992). Progesterone stimulates luteinizing hormone secretion by acting directly on the pituitary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 74(2), 374–378.
- Couzinet, B., Brailly, S., Bouchard, P., & Schaison, G. (1992). Progesterone stimulates luteinizing hormone secretion by acting directly on the pituitary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 74(2), 374–378.
- de Crespigny, L. C., Robinson, H. P., Davoren, R. A., & Fortune, D. (1989). The 'simple' ovarian cyst: aspirate or operate?. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 96(9), 1035–1039.
- DiVall, S. A., & Radovick, S. (2008). Pubertal development and menarche. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1135, 19–28.
- Duffy, D. M., Dozier, B. L., & Seachord, C. L. (2005). Prostaglandin dehydrogenase and prostaglandin levels in periovulatory follicles: implications for control of primate ovulation by prostaglandin E2. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(2), 1021–1027.
- Duncan, W. C., McNeilly, A. S., & Illingworth, P. J. (1998). The effect of luteal "rescue" on the expression and localization of matrix metalloproteinases and their

tissue inhibitors in the human corpus luteum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(7), 2470–2478.

Eppig, J. J., Chesnel, F., Hirao, Y., O'Brien, M. J., Pendola, F. L., Watanabe, S., & Wigglesworth, K. (1997). Oocyte control of granulosa cell development: how and why. *Human reproduction (Oxford, England)*, 12(11 Suppl), 127–132.

Erickson GF. (1986). An analysis of follicle development and ovum maturation, *Seminars Reprod Endocrinol*; 4:233

ESHRE Working Group on Ultrasound in ART, D'Angelo, A., Panayotidis, C., Amso, N., Marci, R., Matorras, R., Onofriescu, M., Turp, A. B., Vandekerckhove, F., Veleva, Z., Vermeulen, N., & Vlasisavljevic, V. (2019). Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up[†]. *Human reproduction open*, 2019(4), hoz025.

Filicori, M., Butler, J. P., & Crowley, W. F., Jr (1984). Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *The Journal of clinical investigation*, 73(6), 1638–1647.

Firouzabadi, R. D., Sekhavat, L., & Javedani, M. (2010). The effect of ovarian cyst aspiration on IVF treatment with GnRH. *Archives of gynecology and obstetrics*, 281(3), 545–549.

Forabosco, A., & Sforza, C. (2007). Establishment of ovarian reserve: a quantitative morphometric study of the developing human ovary. *Fertility and sterility*, 88(3), 675–683.

Fridén, B. E., Runesson, E., Hahlin, M., & Brännström, M. (2000). Evidence for nitric oxide acting as a luteolytic factor in the human corpus luteum. *Molecular human reproduction*, 6(5), 397–403.

Fritz, M. A., McLachlan, R. I., Cohen, N. L., Dahl, K. D., Bremner, W. J., & Soules, M. R. (1992). Onset and characteristics of the midcycle surge in bioactive and immunoactive luteinizing hormone secretion in normal women: influence of physiological variations in periovulatory ovarian steroid hormone secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 75(2), 489–493.

Galan N, Grazi RV The Everything Fertility Book: All you need to know about fertility, conception, and a healthy pregnancy. (2010). NewYork: Everything yayınları.

Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of Assisted Reproductive Techniques Volume 2: Clinical Perspectives. Fifth Edit. 2018. 460–474.

Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., & Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(5), 1144–1147.

Gondos, B., Bhiraleus, P., & Hobel, C. J. (1971). Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*, 110(5), 644–652.

Gondos, B., Westergaard, L., & Byskov, A. G. (1986). Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 155(1), 189–195.

- Gore, B. Z., Caldwell, B. V., & Speroff, L. (1973). Estrogen-induced human luteolysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 36(3), 615–617.
- Gougeon, A., Ecochard, R., & Thalabard, J. C. (1994). Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biology of reproduction*, 50(3), 653–663.
- Gürkan, T, Gülerman, C, & Özyer, Ş. (2017). IVF sikluslarında kontrollü overyan stimülasyon. *TJRMS*, 1(1), 42-53.
- Hall, J. E., Schoenfeld, D. A., Martin, K. A., & Crowley, W. F., Jr (1992). Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 74(3), 600–607.
- Harlow, S. D., Lin, X., & Ho, M. J. (2000). Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance. *Journal of clinical epidemiology*, 53(7), 722–733.
- Hengster P, Menardi G, (1992). Ovarian cysts in the newborn, *Pediatr Surg Int* 7:372
- Holt, V. L., Cushing-Haugen, K. L., & Daling, J. R. (2003). Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstetrics and gynecology*, 102(2), 252–258.
- Jain K. A. (2002). Sonographic spectrum of hemorrhagic ovarian cysts. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 21(8), 879–886.
- Jenkins, J. M., Davies, D. W., Anthony, F., Wood, P., Gadd, S. G., Watson, R. H., & Masson, G. M. (1992). The detrimental influence of functional ovarian cysts during in-vitro fertilization cycles. *Human reproduction (Oxford, England)*, 7(6), 776–780.
- Kobayashi, M., Nakano, R., & Ooshima, A. (1990). Immunohistochemical localization of pituitary gonadotrophins and gonadal steroids confirms the 'two-cell, two-gonadotrophin' hypothesis of steroidogenesis in the human ovary. *The Journal of endocrinology*, 126(3), 483–488.
- Lie Fong, S., Baart, E. B., Martini, E., Schipper, I., Visser, J. A., Themmen, A. P., de Jong, F. H., Fauser, B. J., & Laven, J. S. (2008). Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality?. *Reproductive biomedicine online*, 16(5), 664–670.
- Liu, H. C., Lai, Y. M., Davis, O., Berkeley, A. S., Graf, M., Grifo, J., Cohen, J., & Rosenwaks, Z. (1992). Improved pregnancy outcome with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) stimulation is due to the improvement in oocyte quantity rather than quality. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 9(4), 338–344.
- Lopata, A., & Hay, D. L. (1989). The surplus human embryo: its potential for growth, blastulation, hatching, and human chorionic gonadotropin production in culture. *Fertility and sterility*, 51(6), 984–991.

- Ludwig, H., & Spornitz, U. M. (1991). Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 622, 28–46.
- MacKenna, A., Fabres, C., Alam, V., & Morales, V. (2000). Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(12), 2567–2569.
- Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):538–42.
- Mais, V., Kazer, R. R., Cetel, N. S., Rivier, J., Vale, W., & Yen, S. S. (1986). The dependency of folliculogenesis and corpus luteum function on pulsatile gonadotropin secretion in cycling women using a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a probe. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 62(6), 1250–1255.
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356.
- McCracken, J. A., Custer, E. E., & Lamsa, J. C. (1999). Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiological reviews*, 79(2), 263–323.
- McDonnell, R., Marjoribanks, J., & Hart, R. J. (2014). Ovarian cyst aspiration prior to in vitro fertilization treatment for subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(12), CD005999.
- McNatty, K. P., Makris, A., Reinhold, V. N., De Grazia, C., Osathanondh, R., & Ryan, K. J. (1979). Metabolism of androstenedione by human ovarian tissues in vitro with particular reference to reductase and aromatase activity. *Steroids*, 34(4), 429–443.
- McNatty, K. P., Smith, D. M., Makris, A., Osathanondh, R., & Ryan, K. J. (1979). The microenvironment of the human antral follicle: interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 49(6), 851–860.
- Modan, B., Hartge, P., Hirsh-Yechezkel, G., Chetrit, A., Lubin, F., Beller, U., Ben-Baruch, G., Fishman, A., Menczer, J., Struewing, J. P., Tucker, M. A., Wacholder, S., & National Israel Ovarian Cancer Study Group (2001). Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The New England journal of medicine*, 345(4), 235–240.
- Mona Eng, P., Seeger, J. D., Loughlin, J., Oh, K., & Walker, A. M. (2007). Serum potassium monitoring for users of ethinyl estradiol/drospirenone taking medications predisposing to hyperkalemia: physician compliance and survey of knowledge and attitudes. *Contraception*, 75(2), 101–107.
- Munro, M. G., Critchley, H. O. D., Fraser, I. S., & FIGO Menstrual Disorders Committee (2018). The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143(3), 393–408.

- Oktaý, K., Briggs, D., & Gosden, R. G. (1997). Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(11), 3748–3751.
- Oktaý, K., Newton, H., Mullan, J., & Gosden, R. G. (1998). Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Human reproduction (Oxford, England)*, 13(5), 1133–1138.
- O'Neill, M. J., Rafferty, E. A., Lee, S. I., Arellano, R. S., Gervais, D. A., Hahn, P. F., Yoder, I. C., & Mueller, P. R. (2001). Transvaginal interventional procedures: aspiration, biopsy, and catheter drainage. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 21(3), 657–672.
- Ottowitz, W. E., Dougherty, D. D., Fischman, A. J., & Hall, J. E. (2008). [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography demonstration of estrogen negative and positive feedback on luteinizing hormone secretion in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(8), 3208–3214.
- Pache, T. D., Wladimiroff, J. W., de Jong, F. H., Hop, W. C., & Fauser, B. C. (1990). Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertility and sterility*, 54(4), 638–642.
- Pauerstein, C. J., Eddy, C. A., Croxatto, H. D., Hess, R., Siler-Khodr, T. M., & Croxatto, H. B. (1978). Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *American journal of obstetrics and gynecology*, 130(8), 876–886.
- Peng X-R, Leonardsson G, Ohlsson M, Hsueh AJW, Ny T, Gonadotropin induced transient and cell-specific expression of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 leads to a controlled and directed proteolysis during ovulation, *Fibrinolysis* 6 (Suppl 14)1992; 151.
- Penzias, A. S., Jones, E. E., Seifer, D. B., Grifo, J. A., Thatcher, S. S., & DeCherney, A. H. (1992). Baseline ovarian cysts do not affect clinical response to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 57(5), 1017–1021.
- Pereira, N., Amrane, S., Hobeika, E., Lekovich, J. P., Chung, P. H., & Rosenwaks, Z. (2016). Cyst aspiration or GnRH antagonist administration for ovarian cysts detected at the start of fresh in vitro fertilization cycles. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 32(7), 562–565.
- Raofi Z, Aflatoonian A. Ovarian Cysts Formation During Depot Formulation of GnRH-a Therapy and the Effect of Pretreatment with Oral Contraceptive Pills on Subsequent Implantation and Pregnancy Rate in ART Cycles. *Iran J Pharm Res*. 2008;7(2):e128578.
- Richards, J. S., Jahnsen, T., Hedin, L., Lifka, J., Ratoosh, S., Durica, J. M., & Goldring, N. B. (1987). Ovarian follicular development: from physiology to molecular biology. *Recent progress in hormone research*, 43, 231–276.
- Salamonsen L. A. (1994). Matrix metalloproteinases and endometrial remodelling. *Cell biology international*, 18(12), 1139–1144.

Sarah L Millar, Sharon T Camero.(2016).Contraception in women with medical conditions. *Obstetrics, Gynaecology&Reproductive Medicine*. 26;11;324-331

Segal, S., Shifren, J. L., Isaacson, K. B., Leykin, L., Chang, Y., Pal, L., & Toth, T. L. (1999). Effect of a baseline ovarian cyst on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility*, 71(2), 274–277.

Smith, S. K., Lenton, E. A., & Cooke, I. D. (1985). Plasma gonadotrophin and ovarian steroid concentrations in women with menstrual cycles with a short luteal phase. *Journal of reproduction and fertility*, 75(2), 363–368.

Speroff L, Taylor Hugh, Pal Lubna SE. (2020). No Title. In: *Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility* 9 th Edition. p. 973–1164.

Stewart, D. R., Overstreet, J. W., Nakajima, S. T., & Lasley, B. L. (1993). Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 76(6), 1470–1476.

Tabibzadeh S. (1990). Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 70(2), 437–443.

Thoma, M. E., McLain, A. C., Louis, J. F., King, R. B., Trumble, A. C., Sundaram, R., & Buck Louis, G. M. (2013). Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and sterility*, 99(5), 1324–1331.e1.

Tilly, J. L., Kowalski, K. I., Schomberg, D. W., & Hsueh, A. J. (1992). Apoptosis in atretic ovarian follicles is associated with selective decreases in messenger ribonucleic acid transcripts for gonadotropin receptors and cytochrome P450 aromatase. *Endocrinology*, 131(4), 1670–1676.

Trombly, D. J., Woodruff, T. K., & Mayo, K. E. (2009). Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis. *Seminars in reproductive medicine*, 27(1), 14–23.

Turan, C., Zorlu, C. G., Ugur, M., Ozcan, T., Kaleli, B., & Gökmen, O. (1994). Expectant management of functional ovarian cysts: an alternative to hormonal therapy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 47(3), 257–260.

Van Deerlin, P. G., Cekleniak, N., Coutifaris, C., Boyd, J., & Strauss, J. F., 3rd (1997). Evidence for the oligoclonal origin of the granulosa cell population of the mature human follicle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(9), 3019–3024.

Vessey, M., Metcalfe, A., Wells, C., McPherson, K., Westhoff, C., & Yeates, D. (1987). Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 294(6586), 1518–1520.

Wajda, K. J., Lucas, J. G., & Marsh, W. L., Jr (1989). Hyperreactio luteinalis. Benign disorder masquerading as an ovarian neoplasm. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 113(8), 921–925.

Weiss, A., Neril, R., Geslevich, J., Lavee, M., Beck-Fruchter, R., Golan, J., & Shalev, E. (2014). Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertility and sterility*, 102(2), 419–423.

Welt, C. K., Martin, K. A., Taylor, A. E., Lambert-Messerlian, G. M., Crowley, W. F., Jr, Smith, J. A., Schoenfeld, D. A., & Hall, J. E. (1997). Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(8), 2645–2652.

Westergaard, C. G., Byskov, A. G., & Andersen, C. Y. (2007). Morphometric characteristics of the primordial to primary follicle transition in the human ovary in relation to age. *Human reproduction (Oxford, England)*, 22(8), 2225–2231.

Yang, N., Kaur, S., Volinia, S., Greshock, J., Lassus, H., Hasegawa, K., Liang, S., Leminen, A., Deng, S., Smith, L., Johnstone, C. N., Chen, X. M., Liu, C. G., Huang, Q., Katsaros, D., Calin, G. A., Weber, B. L., Bützow, R., Croce, C. M., Coukos, G., ... Zhang, L. (2008). MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer. *Cancer research*, 68(24), 10307–10314.

Zelinski-Wooten, M. B., Hutchison, J. S., Chandrasekher, Y. A., Wolf, D. P., & Stouffer, R. L. (1992). Administration of human luteinizing hormone (hLH) to macaques after follicular development: further titration of LH surge requirements for ovulatory changes in primate follicles. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 75(2), 502–507.

7. EK

7.1.EK-1



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-155068 - 210
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

08.08.2022

Sayın Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 22.07.2022 tarih ve 210 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "IVF Siklusları Öncesi Ovaryan Kist Tedavisinde Oks Kullanımı-
Gonadotropin Agonist Kullanımının Karşılaştırılması, Ivf Sonuçlarına Etkisi" isimli çalışmanın
ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup;
çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul
üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel
Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmza Aslı ile Aynıdır
08.08.2022

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSN5TLS2ZB Pin Kodu :34782

Belge Takip Adresi : <https://bakiye.gov.tr/ebd/teK=5783&eD=BSN5TLS2ZB&eS=155068>

Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocuk Kampüsü, Kocuk,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir

Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

