



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

**KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON SIRASINDA ERKEN
LH DALGALANMASININ ENGELLENMESİ AMACIYLA
KULLANILAN GNRH ANTAGONİSTLERİ VE
MEDROKSİPROGESTERON ASETATIN İN VİTRO FERTİLİZASYON
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can DİNÇ

Antalya, 2023



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

**KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMULASYON SIRASINDA ERKEN
LH DALGALANMASININ ENGELLENMESİ AMACIYLA
KULLANILAN GNRH ANTAGONİSTLERİ VE
MEDROKSİPROGESTERON ASETATIN İN VİTRO FERTİLİZASYON
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can DİNÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şafak OLGAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum değerli hocam bölüm başkanı sayın Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU'na, tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Şafak OLGAN' a eğitimim süresince büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç.Dr. M. İlkin YERAL, Doç Dr. Hasan Aykut TUNCER'e, en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca mesai yoğunluğumu paylaşan asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına,

Tez hazırlama sürecinde yardımlarından ve desteklerinden dolayı tüm tüp bebek ünitesi çalışanlarına,

Ve bütün bu süreç boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli ailem, eşim Semiha DİNÇ, kızım Ecem Deniz DİNÇ, babam Doğan DİNÇ, annem Fatma DİNÇ'e, istatistik konusunda yardımcı olan kuzenim Amine CANIDEMİR'e ve son olarak asla vazgeçmeden, başaracağıma inanarak tüm zorlukların üstesinden geldiğim için kendime

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Can DİNÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Kadın İnfertilitesi Nedenleri	4
2.1.1. Ovulatuvar bozukluklar	5
2.1.2. Oosit yaşlanması.....	5
2.1.3. Ovaryan kistler	6
2.1.4. Fallop tüpü anormallikleri /pelvik adezyonlar	6
2.1.5. Uterin nedenler	6
2.1.6. Endometriozis.....	7
2.1.7. Servikal faktörler	7
2.1.8. Kalıtsal trombofililer	7
2.1.9. Genetik nedenler.....	7
2.1.10. Açıklanamayan infertilite.....	8
2.2. Erkek İnfertilitesi Nedenleri	8
2.3. İnfertilitenin Değerlendirilmesi	9
2.3.1. Anamnez	9
2.3.2. Fizik muayene	10

2.3.3.	Tanısal testler	10
2.3.4.	Ovulasyonun değerlendirilmesi.....	11
2.3.5.	Over rezervinin değerlendirilmesi	11
2.3.6.	Fallop tüpünün değerlendirilmesi.....	13
2.3.7.	Uterin kavitenin değerlendirilmesi	13
2.4.	Tedavi.....	14
2.4.1.	Yardımcı üreme teknolojileri	14
2.4.2.	İVF	14
2.5.	İVF Siklusu.....	15
2.5.1.	KOH.....	15
2.5.2.	Ovulasyon tetiklenmesi.....	22
2.5.3.	Oosit toplama	24
2.5.4.	Fertilizasyon.....	24
2.5.5.	Embriyo seçimi.....	26
2.5.6.	Embriyo transferi.....	26
2.5.7.	Transfer prosedürü.....	27
2.5.8.	İVF varyasyonları.....	30
2.5.9.	Gebeliğin izlenmesi	30
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1.	İstatistiksel değerlendirme	35
4.	BULGULAR	37
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
7.	ÖZET	66
8.	ABSTRACT	68
9.	KAYNAKLAR.....	70

KISALTMA DİZİNİ

2PN : 2 Pronükleus
AFC : Antral Folikül Sayısı
AMH : Anti Mülleriyan Hormon
BMİ : Vücut Kitle İndeksi
CCCT : Klomifen Sitrat Yükleme Testi
COC : Kümüllüs Ooforus Kompleks
E2 : Östradiol
ET : Embriyo Transferi
FSH : Folikül Uyarıcı Hormon
GİFT : Gamet İntrafallopian Transfer
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHa : Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti
hCG : Human Koryonik Gonadotropin
hMG : Human Menopozal Gonadotropin
HRT : Hormon Replasman Tedavisi
HSG : Histerosalpingografi
HyCoSy : Histerosalpingo-kontrast Sonografi
İCM : Hücre İçi Matriks
İCSİ : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İVF : İn Vitro Fertilizasyon
İÜİ : İntra Uterin İnseminasyon
KOH : Kontrollü Over Hiperstimülasyonu
LH : Luteinizan Hormon
MII : Metafaz 2
MPA : Medroksiprogesteron Asetat
OHSS : Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu
OK : Oral Kontraseptif
PCOS : Polikistik Over Sendromu

PGT : Preimplantasyon Genetik Test
POST : Peritoneal Oosit Sperm Transferi
PZD : Parsiyel Zona Diseksiyonu
rFSH : Rekombinant Follikül Uyarıcı Hormon
SİS : Salin İnfüzyonu Sonohisterografi
SUZİ : Subzonalinseminasyon
TGF-beta : Transforming Büyüme Faktör-beta
TSH : Troid Stimüle Edici Hormon
TPSS : Total Promotil Sperm Sayısı
TE : Trofoektoderm
TET : Tubal Embriyo Transferi
TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi
YÜT : Yardımla Üreme Teknikleri
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
USG : Ultrasonografi
ZİFT : Zigot İntrafallopian Transfer
ZP : Zona Pellucida

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.İnfertilite nedenlerinin sıklıkları.	4
Tablo 2.2. Kadına bağlı infertilite nedenleri.	5
Tablo 2.3. Erkek infertilitesi nedenleri.	8
Tablo 2.4.WHO 2010 semen analizi en düşük referans değerleri.	9
Tablo 2.5. İVF Endikasyonları.	15
Tablo 4.1. GnRH antagonist ve MPA gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.	37
Tablo 4.2. MPA ve GnRH antagonist gruplarının infertilite etyolojilerinin incelenmesi.	39
Tablo 4.3. MPA ve GnRH antagonist grupları arasında gravida, parite, abortus ve ektopik gebelik sıklıklarının karşılaştırılması.	40
Tablo 4.4. GnRH antagonisti ve MPA kullanılan hastaların bazal hormonal değerleri ve KOH sonuçları.	42
Tablo 4.5. KOH ya da OPU işlemi sonrası siklus iptalinin nedenleri.	45
Tablo 4.6. GnRH antagonist ve MPA gruplarında MII oosit sayılarının elde edilen toplam oosit sayılarına oranı.	46
Tablo 4.7. MPA ve GnRH antagonist grubunda ölçülen bazal LH değerinde 1,8 kat artış olan veya maksimum LH değerleri 10 IU/L ve 15 IU/L üzerinde olan siklusların incelenmesi.	47
Tablo 4.8. Birinci embriyo transferinde her iki protokolün tedavi sonuçları.	47
Tablo 4.9. MPA ve GnRH antagonist gruplarında ikinci kez embriyo transferi (donmuş-çözülmüş) yapılan hastaların tedavi sonuçları.	49
Tablo 4.10. MPA ve GnRH antagonist gruplarında toplam transfer başına kümülatif gebelik sonuçları.	52
Tablo 4.11. MPA ve GnRH antagonist gruplarında başlanan siklus başına kümülatif gebelik sonuçları.	53
Tablo 4.12. Lojistik regresyon analizi yapılan değişkenler.	54
Tablo 4.13. Amaçlanan modelin katsayıları.	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. “Uzun” protokol.	18
Şekil 2.2. GnRH Antagonist Protokol.....	20
Şekil 2.3. MPA Protokolü.	22
Şekil 4.1. MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların ilk embriyo transferi sonrası klinik gebelik oranları.	49
Şekil 4.2. MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların ikinci embriyo transferi sonrası klinik gebelik oranları.	51
Şekil 4.3. MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların üçüncü embriyo transferi sonrası klinik gebelik oranları.	51

1. GİRİŞ

İnfertilite; 12 aylık düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır [1]. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ında yaklaşık bir sene içerisinde gebelik oluşmaktadır. İnfertilite çiftlerin yaklaşık %12-18'ini etkilemektedir. Kadınlarda primer infertilite sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Sıklığının 15-34 yaş arası %7,3-9,1, 35-39 yaş arası %25 ve 40-44 yaş arası %30 olduğu bulunmuştur [2]. Bu hususta, herhangi bir risk faktörü bulunmayan 35 yaş altı kadınların 12 aylık korunmasız düzenli cinsel ilişki sonrası değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, 35-40 yaş arası kadınlarda 6 aylık korunmasız cinsel ilişki sonrası değerlendirme yapılmalıdır. Buna karşın, 40 yaş üstü, oligomenore/amenoresi olan, kemoterapi/radyasyon tedavisi veya ileri evre endometriozis öyküsü olan kadınlar ile bilinen veya şüphelenilen uterin/tubal patolojisi olan kadınlar 6 ay beklenilmeden başvuru anında değerlendirilmeye alınır. Erkek partnerde testis ameliyatı, yetişkin dönemde kabakulak öyküsü, impotans veya diğer cinsel işlev bozuklukları, kemoterapi/radyasyon tedavisi veya başka bir partnerle infertilite öyküsü olan hastalarda da 6 aylık süre beklenmeden değerlendirmeye başlanır [3]. Günümüzde in vitro fertilizasyon (İVF) dünyadaki milyonlarca infertil çift için, umut olmuştur. İlk tüp bebek olan Louise Brown'un 25 Temmuz 1978'deki doğumu, reproduktif tıp alanında bir devrim olarak kabul edilebilir [4]. Bu hususta, 2010 yılında ilk tüp bebek uygulamasını gerçekleştiren Dr. Edwards'a Nobel ödülü verilmiştir.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kadın üreme hücreleri olan oositlere vücut dışında doğrudan müdahale edilen tüm teknikleri kapsar. İVF ilk ve hala en sık kullanılan YÜT şeklidir [5]. YÜT uygulanacak hastalarda kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) ile çok sayıda follikülün gelişimi amaçlanmaktadır. Bu sayede, daha çok sayıda oosit elde edilerek daha yüksek kalitede embriyo gelişimi sağlanmaktadır. Blastosist evresindeki yüksek kalite embriyoların transferi sayesinde gebelik ve dolayısıyla canlı doğum oranları artabilir. KOH protokolü İVF

uygulamalarının en önemli basamaklarından birisidir. KOH sikluslarında %20'lere varan oranlarda erken lüteinize edici hormon (LH) pikinin oluşmasının gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Gonadotropin salgılatıcı hormon analoglarının (GnRH_a) kullanıma girmesi ile erken LH piki oluşumu engellenerek gebelik oranları artmıştır [6]. Erken LH dalgalanmasının oluşumunu engellemeye yönelik temel uygulamalar; ovaryan stimülasyon sırasında GnRH agonisti ya da GnRH antagonistlerinin kullanımıdır [7]. GnRH analoglarının (GnRH agonist ya da GnRH antagonist), artmış ovaryan hiperstimulation sendromu (OHSS), yüksek maliyet, prosedür kompleksliği gibi dezavantajları bulunmaktadır [8]. Bu yüzden erken LH pikini engellemeye yönelik yeni yöntem arayışları günümüzde halen devam etmektedir. Steroid hormon preparatları, hipofiz kaynaklı gonadotropin salgısının güçlü modölatörleridir. Oral kontraseptif (OK) tedavilerdeki progestin formülasyonlarının LH artışlarını ve ovulasyonu etkili bir şekilde önlediğine dair hali hazırda güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu yüzden üreme endokrinologları tarafından, progestinlerin İVF için ovaryan stimülasyonda geleneksel GnRH-analog tedavisine uygun bir alternatif olabilecekleri düşünülmektedir [9]. Donmuş embriyo transferinin (ET) yaygın olarak kullanılmadığı geçmiş yıllarda, progestinlerin endometrial reseptivite üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bilindiği için KOH sırasında kullanımları düşünülmemiştir. Buna karşın embriyo vitrifikasyon teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde günümüzde artık taze ET bir zorunluluk değildir. Ayrıca donma-çözme ET'nin daha iyi gebelik ve canlı doğum sonuçları ile neticelenebileceğine dair artan veriler bulunmaktadır [10, 11]. Sonuç olarak, sentetik progestinlerin LH baskılama etkinlikleri ve freeze-all yaklaşımına bağlı olarak İVF sikluslarında KOH sırasında erken LH dalgalanmasını önlemek amacıyla GnRH analoglarına alternatif olarak kullanılabilirler [12].

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde Ekim 2018 - Nisan 2022 tarihleri arasında GnRH antagonistleri ya da medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanılarak KOH yapılan hastalar dâhil edildi. Erken LH dalgalanmasının engellenmesi amacıyla MPA ve GnRH antagonistleri kullanılan hastaların prematür ovulasyon sıklıkları, elde edilen oosit sayıları, gelişen yüksek kalite embriyo sayıları ve elde edilemeyen embriyolardan yapılan taze

veya donmuş ET'leri sonrası kümülatif gebelik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite; 12 aylık düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır [13]. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ında yaklaşık bir sene içerisinde gebelik oluşmaktadır. İnfertilite çiftlerin yaklaşık %12-18'ini etkiler. Kadınlarda primer infertilite sıklığı yaşla artmaktadır. 15-34 yaş arası (%7,3-9,1), 35-39 yaş arası (%25), 40-44 yaş arası (%30)'dur [14]. Olası infertilite nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir [15].

Tablo 2.1.İnfertilite nedenlerinin sıklıkları.

İnfertilite Nedeni	Yüzde
Erkek faktörü	%26
Ovulatuvar disfonksiyon	%21
Tubal faktör	%14
Endometriozis	%6
Koital sorunlar	%6
Servikal faktör	%3
Açıklanamayan	%28

Belirtilen çalışmada tüm infertilite nedenlerinin sıklıklarının toplamının %100'den fazla olmasının nedeni bazı çiftlerde birden fazla etiyojinin birlikte yer almasıdır.

2.1. Kadın İnfertilitesi Nedenleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı bir çalışmada, infertil çiftlerin %37'sinde kadın, %8'inde erkek ve %35'inde hem erkek hem de kadın nedenli infertilite tespit edilmiştir. Belirtilen çalışmada çiftlerin yaklaşık %20'si ya çalışma yürütülürken spontan olarak hamile kalmışlar ya da açıklanamayan infertilitesi

bulunan kadınlardır. Kadın infertilitesinin %81'ini oluşturan tanımlanabilir kadın faktörleri şunlardır [16];

Tablo 2.2. Kadına bağlı infertilite nedenleri.

Kadın Faktör Nedenleri	Yüzde
Ovulatuvar bozukluklar	%25
Endometriozis	%15
Pelvik adezyonlar	%12
Tubal adezyonlar	%11
Diğer tubal anormallikler	%11
Hiperprolaktinemi	%7

Kadınlarda infertilite sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Leiomyomlar, tubal patolojiler ve endometriozis gibi fertilitiyi azaltabilecek diğer durumlar da yaşla birlikte artar. Yaşla birlikte cinsel ilişki sıklığında ki azalma da fertilitiyi etkilemektedir [3].

2.1.1. Ovulatuvar bozukluklar

“Molimina” mens sırasındaki meme hassasiyeti, dismenore, şişkinlik şikâyetlerinin olmasıdır. Düzenli mens kanaması ve moliminası olan kadınlar ovulatuvar olarak kabul edilirler. Eğer menstrüasyon düzensizse ve beraberinde molimina yoksa ovulatuvar disfonksiyon olması olasıdır [17]. Oligoovulasyon veya anovulasyon infertiliteye neden olmaktadır.

2.1.2. Oosit yaşlanması

Yaş, kadının fertilitisini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Oositlerin hem sayı ve hem de kalitesindeki azalmaya bağlı çiftlerin spontan gebelik şansları azalmaktadır [3].

2.1.3. Ovaryan kistler

3-6 cm'den küçük kistlerin infertilitedeki rolleri belirsizdir. Bu hastalarda yapılacak cerrahi bir tedavinin kistin kendisinden daha fazla over rezervine zarar vermesi olasıdır [17].

2.1.4. Fallop tüpü anormallikleri /pelvik adezyonlar

Tubal patolojiler ve pelvik adezyonlar, oosit ve spermin fallop tüpünden geçişini engeller. Patojen kaynaklı pelvik inflamatuvar hastalıklar tubal faktör infertilitesinin esas nedenidir [18]. Geçirilmiş cerrahiler, apandisit öyküsü, endometriozis, tüp dışı enfeksiyondan kaynaklanan adezyonlar ve salpenjitis isthmica nodosada tubal geçişi engelleyebilecek diğer durumlara örnektir [17].

2.1.5. Uterin nedenler

Myoma Uteri

Kadınlarda en sık görülen pelvik neoplazmdır. Monoklonal benign düz kas tümörleridir [19]. Myoma uterinin gebelik sonuçlarına etkisi konusu henüz netlik kazanmamıştır [20]. Buna karşın, submukozal veya intrakaviter bileşeni bulunan olgularda myomektomi yapılmasının gebelik sonuçlarını iyileştirdiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bu hususta, myomektomi için en uygun adaylar, submukozal myomlu veya uterin kaviteyi deforme eden intramural myomlu hastalardır. Ancak, bu hastalarda olası bir etyoloji olarak myoma uteriden şüphelenilmeden önce tam bir infertilite değerlendirmesi yapılmış olmalıdır.

Uterin anomaliler

Uterin anomalilerin normal implantasyonu bozarak infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Uterin septum tekrarlayan gebelik kayıplarının en sık nedenlerinden bir tanesidir. 1 cm'den büyük endometrial polipler ve geçirilmiş küretajlardan kaynaklanan sineşiler de infertiliteye sebep olabilirler [21].

2.1.6. Endometriozis

Endometriozisli hastalarda hastalığın şiddeti ile orantılı olarak fertilité azalmaktadır. Fertilitédeki bu azalma endometriomanın kendisine, ekzisyonu ile over dokusundaki hasara ve endometriozis nedenli pelvik adezyonlara baēlı olabilmektedir [22]. Bu bağlamda endometriozis veya pelvik adezyonlardan şüphelenilen hastalarda laparoskopi yapılabilir. Bu sayede hastaların spontan gebelik şansları arttırılabilir. Ayrıca, ileri evre olgular doğrudan İVF tedavisine yönlendirilebilir. Bu sayede potansiyel etkisiz ampirik tıbbi tedavilerden de uzaklaşmış olacaktır. Laparoskopi hastanede yatış gerektirir. İnvaziv bir işlem olması nedeniyle organ/damar yaralanması ve enfeksiyon riski bulunmaktadır [23].

2.1.7. Servikal faktörler

Ovulasyona yakın dönemde servikal mukusun incelmesiyle spermlerin servikal kanal içerisinden geçişleri kolaylaşmaktadır. Konjenital malformasyonlar ve geçirilmiş servikal cerrahiler serviksi etkileyerek fertilitéyi bozabilir [24]. İntrauterin inseminasyon (İÜİ) servikal faktör infertilitesi için bir tedavi seçeneēi olabilir. Servikal nedenli infertilitesi bulunan hastalarda şayet İÜİ ile gebelik elde edilememesi durumunda sonraki basamakta İVF tedavisi uygulanabilir [19].

2.1.8. Kalıtsal trombofililer

Faktör V Leiden mutasyonu ve antifosfolipid antikor pozitifliği de dâhil olmak üzere trombofililerle, açıklanamayan infertilite ve İVF başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır [25]. Günümüzde tekrarlayan implantasyon başarısızlığında trombofili taraması ya da tedavisi önerilmemektedir.

2.1.9. Genetik nedenler

İnfertil çiftlerde karyotip anormalliklerinin fertil çiftlerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir [26]. Buna karşın, rutin olarak infertilite değerlendirmesinde karyotip analizi yapılması önerilmemektedir.

2.1.10. Açıklanamayan infertilite

12 ay boyunca gebe kalamayan bir çiftte ayrıntılı değerlendirme sonrası herhangi bir neden bulunamıyorsa açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır. 35 yaş ve üstü kadınlarda bu süre 6 aydır [27]. Açıklanamayan infertilite teşhisi konulabilmesi için ovulasyonun, tubal açıklığın, uterin kavitenin, semen analizinin normal olduğu ve yeterli over rezervinin olduğu dokümente edilmelidir. Açıklanamayan infertilitesi bulunan olgulara ampirik tedavi uygulanır. Klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri ya da gonadotropinlerle beraber İÜİ uygulanması, hem düşük maliyeti ve hem de düşük yan etki riski nedeniyle başlangıç tedavisi olarak kullanılır [19].

2.2. Erkek İnfertilitesi Nedenleri

Erkek infertilitesi temelde dört gruba ayrılmaktadır [28]. Aşağıdaki tabloda sıklıkları gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Erkek infertilitesi nedenleri.

Erkek İnfertilitesi Nedenleri	Yüzde
Endokrin ve sistemik bozukluklar	%5-15
Spermatogenezdeki primer testiküler defekt	%70-80
Sperm transport bozuklukları	%2-5
İdiopatik erkek infertilitesi	%10-20

İnfertil erkeğin değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene ve semen analizini kapsamaktadır. Semen analizi, infertil çiftin erkek partnerinin temel laboratuvar değerlendirmesidir. Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası verilir. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenir [29]. Semen örneklerinde ki sperm konsantrasyonları değişkendir. Bu nedenle en az bir hafta arayla en az iki örnek incelenmelidir. WHO, semen analizleri için referans limitleri yayınlamıştır. Aşağıdaki parametreler, genel olarak kabul edilen %5'lik dilimi temsil eder [30].

Tablo 2.4.WHO 2010 semen analizi en düşük referans değerleri.

Parametreler	En dūřuk referans deęer
Semen hacmi	1,5 mL
Sperm konsantrasyonu	15 (10^6 /mL)
Total sperm sayısı	39 (10^6)
Sperm morfolojisi	%4
Vitalite	%58
Progresif motilite	%32
Total motilite	%40

2.3. İnfertilitenin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftin değerlendirmesi ilk olarak kadın partnerin yaşı ve çiftin risk faktörlerine göre planlanır. Risk faktörü bulunmayan 35 yaş altı kadınlar; 12 aylık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiden sonra değerlendirilir. 35-40 yaş arası kadınlar; 6 aylık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiden sonra değerlendirmeye başlanır. Buna karşın, 40 yaş üstü, oligomenore/amenore olan kadınlar, kemoterapi/radyasyon tedavisi veya ileri evre endometriozis öyküsü, bilinen veya şüphelenilen uterin/tubal patolojisi olan kadınlar 6 ay beklenmeden başvuru anında değerlendirilmeye alınırlar [3]. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde öncelikle tam anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Bu hususta, her partnerin değerlendirmesi eş zamanlı yapılmalıdır.

2.3.1. Anamnez

İnfertilitenin süresi ve önceki değerlendirme ve tedavilerin sonuçları not edilir. Ovulasyon durumunun belirlenmesi için mens düzeni sorgulanır. Hastanın cerrahi ve jinekolojik öyküsü, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık ve anormal Pap smear sonuçları sorgulanmalıdır [31]. Hastanın tiroid hastalığı, galaktorezi, hirsutizmi olup olmadığı belirlenmelidir. Benzer şekilde, pelvik ağrı, dismenore veya disparoni semptomları sorgulanmalıdır. Obstetrik öykü alınmalıdır. Cinsel birleşme sıklığı ve zamanlamasını içeren cinsel öykü alınmalıdır. Cinsel işlev bozukluğu, seyrek veya etkisiz cinsel ilişki infertilite nedeni olabilir [32]. Aile bireylerinde infertilite, doğum kusurları, genetik

hastalıklar sorgulanmalıdır. Yaş, meslek, egzersiz, stres, diyet/kilo değişiklikleri, sigara ve alkol kullanımı dâhil olmak üzere kişisel ve yaşam tarzı öyküsü not edilmelidir [33]. Tek taraflı ooforektomi uygulanmış genç kadınlarda fertilitenin azalması beklenmez. Bu tür hastalarda iki overi olan kadınlara göre daha erken over yetmezliği gelişebilir. Tek taraflı ooforektomi uygulanmış yaşlı kadınlarda fertilite etkilenebilir [34].

2.3.2. Fizik muayene

İnfertilitenin potansiyel nedenlerinin belirtileri değerlendirmelidir. Vücut kitle indeksi'nin (BMI) aşırı yüksek olması fertilitenin azalmasıyla ilişkili olduğundan hesaplanmalıdır. Primer amenore, sekonder seks karakterlerinin eksik gelişimi hipogonadotropik hipogonadizmin bir işaretidir. Tiroid bezi hastalıkları, galaktore veya hirsutizm, akne, erkek tipi kellik, virilizasyon değerlendirilmelidir. Adneks ve posterior cul-de-sac değerlendirilmelidir. Bu bölgelerde hassasiyet veya kitle olması, kronik pelvik inflamatuvar hastalık veya endometriozis şüphesi uyandırabilir. Vajinal/servikal yapısal anormallikler veya akıntı, servikal faktörün varlığını düşündürür. Hastada müllerian anomali veya enfeksiyon bulunabilir. Uterusun büyük, düzensiz sınırlı veya immobil olması uterin anomali, leiomyoma, endometriozis veya pelvik adeziv hastalığın belirtileridir [32].

2.3.3. Tanısal testler

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak, ilk tanısal değerlendirme de çeşitli tanısal testler uygulanır. Erkek faktörü değerlendirmek için semen analizi yapılmalıdır [33]. Normal over fonksiyonunu değerlendirilmelidir. Molimina semptomları olan, yaklaşık dört haftada bir düzenli mens gören kadınlar ovulatuar kabul edilmelidir. Uterusu ve tüpleri değerlendiren bir histerosalpingografi (HSG) veya histerosalpingo-kontrast sonografi (HyCoSy) yapılır [34]. Endometriozis olan kadınlarda histeroskopi ile birlikte laparoskopi yapılabilir [23]. Menstrüasyonun 3. günü Folikül Uyarıcı Hormon (FSH), Östradiol (E2), Anti-müllerian Hormon (AMH) ölçümleri veya antral folikül sayımı yapılarak over rezervi belirlenmelidir [35]. Belirlenen risk faktörleri, ilk infertilite değerlendirmesinden sonra ek testlere

ihtiyaç olduğunu gösterebilir. Bu esnada gebelik öncesi laboratuvar taraması da yapılabilir. Böylece bu sonuçlar tanı ve tedavi danışmanlığı için kullanılabilir. Tanımlanan risklere göre genetik tarama önerilebilir.

2.3.4. Ovulasyonun değerlendirilmesi

Ovulasyon bozukluğu infertilitenin yaygın nedenlerinden biridir. Ovulasyon bozukluğu olan kadınlarda, ovulasyon işlevini iyileştirmek veya uyarmak hedeflenir. Çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Menstrüasyon öncesi molimina semptomları olan, yaklaşık 28 günde bir düzenli mens gören kadınlar ovulatuar kabul edilir [36]. Oligo-anovulasyonu bulunan kadınlarda laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Ovulasyonun varlığı, beklenen menstrüasyondan yaklaşık bir hafta önce bakılan progesteron ölçümü ile değerlendirilir. Bu hususta, 28 günde bir menstrüasyon gören bir olguda 21. günde uygulanır. Progesteron seviyesinin >3 ng/mL olması halinde ovulasyonun olduğu düşünülür [37]. Alternatif olarak, üriner ovulasyon tahmin kitleri kullanılarak ovulasyon öngörülebilir. Bu kitler, LH dalgalanmasını tespit ederek ovulasyonu güvenilir bir şekilde gösterebilir. Buna karşın, %5-10 yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verebileceği de unutulmamalıdır [38]. Son olarak, folikül gelişimi ultrasonografik olarak takip edilerek folikülün rüptürü sonrası korpus luteumun izlenmesi ile ovulasyon teyit edilebilir [39]. Endometriyumdaki değişikliklerin gösterilmesi amacıyla endometriyal biyopsi yapılması hem pahalı hem de invaziv olması nedeniyle değerlendirmede kullanılmamaktadır [40].

2.3.5. Over rezervinin değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirmesinde over rezervinin belirlenmesi önem taşımaktadır. Over rezervini değerlendirmek için ideal bir test yoktur. Over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla menstrüasyonun 2-3. günü FSH ve E2 ölçümleri yapılabilir. Yüksek FSH ve E2 seviyeleri düşük over rezervi lehine yorumlanır. Ayrıca menstrüasyon gününden bağımsız olarak AMH ölçümü ya da antral folikül sayımı da yapılabilir [41]. Saptanılan düşük seviyeler zayıf over rezervi lehinedir. Belirtilen testler İVF sikluslarında kontrollü over

hiperstimülasyona zayıf yanıtı göstermede iyi bir özgüllüğe sahiptirler. Ancak gebelik sonuçlarını öngörmede daha sınırlı bir değere sahiptirler [42].

Menstrüasyonun 3. günü FSH düzeyi ve klomifen sitrat yükleme testi (CCCT), over rezervini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Klomifen sitrat yükleme testinde menstrüel siklusun 3. gününde bazal FSH ölçümü yapılır. Hastada 5. ve 9. günleri arasında klomifen sitrat 100 mg/gün kullanılır. Siklusun 10. gününde FSH tekrar ölçülür [43]. Azalmış over rezervi olan hastalarda yüksek FSH düzeyi görülür. Beklenen 3. gün ve 10. gün FSH değerlerinin 15 IU/L altında olmasıdır. İnfertilite tedavisi gören kadınlarda 3. gün FSH ve CCCT'i gebelik oluşturabilme yeteneğini tahmin etmede benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur [42]. FSH >15 mIU/mL değerleri hastanın kendi oositlerini içeren tedavi ile hamilelik oluşturma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. 3. gün FSH ölçülmesi basit ve maliyet etkindir. 3. gün FSH 10 mIU/mL'den daha düşük bir değer yeterli over rezervini düşündürür. Bu değer 10-15 mIU/mL arasında olması borderline olarak değerlendirilir [44].

Menstrüasyonun 3. günü E2 seviyesine bakılarak over rezervinin ve over stimülasyonuna yanıtın tahmin edilmesi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Eşik değer hakkında görüş birliği olmamakla birlikte <80 pg/mL değeri over rezervinin yeterli olduğunu düşündürür. Yapılan prospektif bir çalışmada 3. gün E2 düzeylerinin >80 pg/mL olmasının daha yüksek siklus iptal oranları ve daha düşük gebelik oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur [45]. Ayrıca menstrüasyonun 3. Gününde FSH ölçümü yapılırken beraberinde E2 seviyesinin de değerlendirilmesi önerilmektedir. Düşük FSH seviyesi saptanmasına karşın E2 seviyesinin yüksek olması hali hazırda gelişmekte olan dominant bir folikül lehine olup FSH ölçümünün duyarlılığını kısıtlamaktadır.

AMH, Transforming Büyüme Faktör-beta (TGF-beta) ailesinin bir üyesidir. Preantral ve 8 mm'den küçük antral foliküllerden salgılanır. AMH seviyeleri yaşla beraber giderek azalır, menopozda tespit edilemeyecek seviyelere geriler [46]. AMH seviyesi, over fonksiyonunun azalmasının erken, güvenilir ve doğrudan bir göstergesidir. AMH düzeyinin İVF hastalarında stimülasyon sonrası gelişen folikül sayıları ve elde edilen oosit sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Over yanıtını

öngörmeye antral folikül sayımıyla beraber en etkili belirteçtir. Buna karşın, gebelik şansını öngörmeye yetersizdir [44]. Düşük over rezervinin tespitinde kesin bir alt sınırı bulunmamakla beraber, AMH seviyesinin 1 ng/mL altında olması kötü sonuçlarla ilişkilidir.

Antral folikül sayısı (AFC), sıklıkla erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile değerlendirilir. Her iki overde 2-10 mm arasındaki antral foliküllerin toplam sayısı belirlenir. İlerleyen yaşla birlikte AFC azalmaktadır. AFC'nin toplam 4 ve altında olması ovaryen stimülasyona zayıf yanıtla ve gebelik elde etmede güçlükle ilişkilidir [47].

2.3.6. Fallop tüpünün değerlendirilmesi

Tubal açıklığın değerlendirilmesinde sıklıkla HSG kullanılır. Tanısal yararlarının yanında erken dönemde spontan gebelik şansını arttırıcı bir etkisi de olabilir. Alternatif olarak, gerçek zamanlı ultrasonografi (USG) eşliğinde HyCoSy yapılabilir [48].

2.3.7. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

Salin infüzyonu sonohisterografi (SİS), 3-D (üç boyutlu) sonografi, HSG ve tanısal histeroskopi ile uterin kavite değerlendirilebilir. İntrauterin adezyonlar, polipler ve konjenital uterin anomalilerin tanısında SİS yapılmasının rutin USG'den daha etkili olduğu bulunmuştur [49]. Uterus anomalisinin tek başına cerrahi için sıklıkla bir endikasyon olmadığı düşünülmektedir. İnfertilite, tekrarlayan gebelik kaybı, submukoz myom, endometriyal polip, septat uterus veya uterin sineşi teşhis edildiğinde cerrahi düzeltme düşünülür [50]. İntrauterin sineşiler ve uterin septum histeroskopik rezeksiyonla düzeltilebilir. Uterin septum rezeksiyonu veya adezyonların düzeltilmesin sonrası gebelik kaybında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir [50]. Polipektomi, asemptomatik endometrial polipleri olan subfertil kadınlarda fertilitiyi artırabilir. İÜİ öncesi 1,5 cm'den büyük poliplerde histeroskopik polipektomi yapılmasının gebelik oranlarını arttırabileceği gösterilmiştir [51].

2.4. Tedavi

İnfertilite nedeninin belirlenmesinin ardından geri dönüşümlü etiyolojiler düzeltilir. Yaşam tarzı değişiklikleri konusunda danışmanlık verilmelidir. Sigaranın bırakılması, aşırı kafein ve alkol tüketimini azaltma önerilmelidir [52, 53]. Koital sıklığın optimal olmadığı çiftlerde beklenen ovulasyonun yaklaşık 3 gün öncesi ve ovulasyon günü her 1-2 günde bir cinsel ilişki önerilir [54]. İnfertilite etiyolojisine bağlı olarak cerrahi, ovulasyon indüksiyonu, süperovulasyonla beraber İÜİ veya İVF uygulanabilecek tedaviler arasında yer almaktadır. Hastada gebelik için kontrendikasyon olması halinde infertilite tedavisi de uygulanılmamalıdır [55]. İnfertilite tedavileri uygulanan hastalarda erken doğum gibi obstetrik komplikasyonların sıklığında fertil popülasyona göre artış mevcuttur [56-58]. İnfertilite nedenleri ve tedavilerinin gebelik sonuçlarıyla arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve spesifik risklerin hesaplanması amacıyla ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.4.1. Yardımcı üreme teknolojileri

İVF ve intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (İCSİ) yardımıyla üreme teknikleri arasında en sık kullanılan yöntemlerdir. Diğer teknikler arasında gamet intrafallopian transfer (GİFT), zigot intrafallopian transfer (ZİFT), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), subzonalinseminasyon (SUZİ), tubal embriyo transferi (TET) ve peritoneal oosit sperm transferi (POST) bulunmaktadır. Şiddetli erkek faktör bulunan hastalarda spermatozoanın doğrudan oosit içerisine enjekte edildiği İCSİ yöntemi kullanılmaktadır [1].

2.4.2. İVF

Tubal faktör kaynaklı infertilitenin tedavisinde birinci basamaktır. Tubal rekonstrüksiyonuyla karşılaştırıldığında siklus başına daha yüksek gebelik oranları saptanmıştır. Tubal cerrahiye göre daha az invazivdir. Erkek faktörü, servikal faktör, azalmış over rezervi kaynaklı subfertilitenin tedavisinde de etkin olarak kullanılmaktadır [59]. Dezavantajları siklus başına yüksek maliyetli ve olası çoklu

siklus ihtiyacı olmasıdır. Sık enjeksiyon ve izlem gerektirmektedir. Çoğul gebelik riskini ve OHSS riskini artırır [60]. İVF endikasyonları Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5. İVF Endikasyonları.

İVF Endikasyonları [61]:
Tubal faktör
Şiddetli erkek faktör
Azalmış ovaryan rezerv, ovaryan yetmezlik
Pelvik endometriozis
Daha az invaziv tedavilere yanıt alınamayan diğer infertilite etyolojileri
Gestasyonel taşıyıcı gebelik
Maternal veya paternal kaynaklı kromozomal anormallikler ya da tek gen hastalıklarının varlığı

2.5. İVF Siklusu

KOH, oosit aspirasyonu (OPU), konvansiyonel İVF ya da İCSİ ile fertilizasyon sağlanması ve ET aşamalarını içermektedir.

2.5.1. KOH

Ovaryan stimülasyon çok sayıda ovaryan folikülün gelişimini sağlamak amaçlı farmakolojik tedavi verilmesidir [62]. Bu nedenle anovulatuvar hastalar için kullanılan ovulasyon indüksiyonundan farklıdır. Ovulasyon indüksiyonunda tek bir folikül gelişimi amaçlanırken, KOH sırasında elde edilen olgun oosit sayısını artırmak amacıyla çoklu folikül gelişiminin sağlanması amaçlanmaktadır [63]. KOH sonrasında OPU işleminin yapılmasının ardından elde edilen matür oositlere İVF/İCSİ işlemi yapılarak pH, O₂ ve CO₂ dengeli inkübatörlerde embriyoların gelişiminin 3-5. güne dek sağlanmasının ardından taze ET yapılabilir. Alternatif olarak OHSS gibi veya implantasyon şansının düşük olacağı öngörülen patolojilerin varlığında hastanın tüm embriyoları dondurulabilir. Oosit ve embriyo vitrifikasyon teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde çözme sonrası oosit/embriyo sağ kalım oranının %95’in üzerinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca KOH sırasında çok sayıda folikül gelişmesine bağlı oluşan yüksek E2 seviyelerine bağlı endometrial

reseptivite olumsuz etkilenebilir. Doğal sikluslarla karşılaştırıldığında gebelik oranı yaklaşık %10 daha düşük olduğu bulunmuştur [64].

Ovaryan stimülasyon protokolleri

Düşük siklus iptal oranları elde etmek, risk ve yan etkileri azaltmak, monitorizasyon gerekliliğini azaltmak, maliyeti düşürmek ve yüksek oranda tekil gebelik elde etmek ovaryan stimülasyon protokollerinin temel amaçlarıdır. Tipik bir ovaryan stimülasyon rejiminin üç bileşeni vardır. İlki multifoliküler büyümeyi uyarmak için eksojen gonadotropin uygulanmasıdır. İkincisi OPU'dan önce spontan ovulasyonu önlemek için GnRH analogları eklenmesidir. Üçüncü bileşen ise oosit olgunlaşmasını indüklemek için hCG kullanılmasıdır [65]. Stimülasyon yapılmayan natural siklus, klomifen sitratla minimal stimülasyon, düşük doz eksojen gonadotropinle ve klomifen sitratla yapılan hafif stimülasyon, tek başına veya bir GnRH agonisti veya GnRH antagonisti ile kombinasyon halinde yüksek doz eksojen gonadotropinlerin kullanıldığı agresif stimülasyon protokolleri gibi değişen türlerde çok sayıda protokoller mevcuttur [65].

Naturel siklus

Menstrüel döngü sırasında spontan olarak gelişim gösteren folikülden elde edilen oosite İVF/İCSİ işleminin uygulanmasıdır. Çok az ilaç gerektirir veya hiç gerektirmez. Bu nedenle, maliyeti düşüktür. Bunun yanında, çoğul gebelik ve OHSS riski neredeyse bulunmamaktadır [66]. Prematür ovulasyona bağlı yüksek siklus iptali riski ve düşük gebelik oranları ise başlıca dezavantajlarıdır [67].

Hafif stimülasyon rejimleri

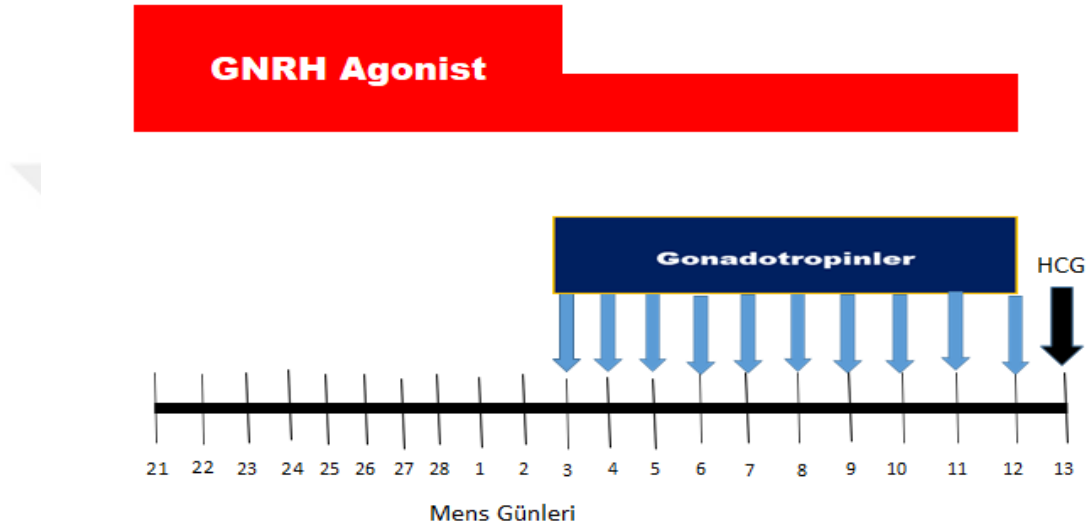
Klomifen sitrat, İVF'de kullanılan ilk ovulasyon stimülasyonu ajanıdır. Ancak şimdi bir GnRH agonisti veya GnRH antagonisti ile kombinasyon halinde Human Menopozal Gonadotropin (hMG) veya FSH kullanılan daha etkili stimülasyon protokolleri kullanılmaktadır. Klomifen (günde 100 mg) genellikle siklusun 3. gününden başlayarak 5-8 gün süreyle uygulanır ve normalde ovulatuar

kadınların çoğunda iki veya daha fazla folikül gelişimini indükler [68]. Oosit verimi uyarılmamış siklulardan biraz daha fazladır. Ekzojen gonadotropinlerle uyarılan siklulardan ise önemli ölçüde düşüktür [63]. Siklus iptal oranları, natürel siklulardan biraz daha düşüktür. Elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embriyolar ve gebelik oranları ise natürel siklustan daha yüksektir. Natürel siklularda olduğu gibi, öncü folikül olgun boyuta ulaştığında ekzojen hCG uygulanır ve erken endojen LH artışını önlemek için bir GnRH antagonisti kullanılabilir [69]. Kломifen (5 gün boyunca günde 100 mg) ve düşük dozlarda ekzojen gonadotropinler (kломifen tedavisinin son gününden veya ertesi gün başlayarak 150-225 IU) ile ardışık tedavi, tek başına kломifen ile tedaviye göre multifoliküler gelişimi daha etkili bir şekilde uyarır [70].

GnRH agonist “uzun” protokol

GnRH agonist protokollerinde kullanılan agonistler leuprolid asetat, triptorelin, buserelin ve goserelindir. Tüm İVF sikluslarının yaklaşık %20'sinin iptal edilmesine neden olan erken luteinizasyon oranları GnRH agonist protokollerinde %2'nin altındadır [71]. Tipik siklusta, GnRH agonist tedavisi, ovulasyondan yaklaşık 1 hafta sonra midluteal dönemde döngünün 21. gününde başlanır. Başlangıç günü belirlenirken, en sık kullanılan ovulasyon kanıtı, serum progesteron düzeyidir. Düzensiz siklusu bulunan hastalarda ise OK başlanarak, kesilmesinden 1 hafta önce tedavi planlanabilir [72]. GnRH agonistine sonraki siklus tetikleme gününe kadar devam edilir. Gonadotropin stimülasyonu etkin hipofiz baskılanmasının sağlandığı doğrulandıktan sonra başlar. Etkin hipofiz baskılanması ise serum E2 seviyesi <30-40 pg/mL olması ve >10 mm çapında folikül olmaması ile doğrulanır [73]. GnRH analoguna ara vermeden dozu yarıya indirilerek mensin 3. günü tedaviye gonadotropinler de eklenir. Gonadotropinlerin başlangıç dozu, hastanın yaşına, over rezervine, vücut ağırlığına, önceki stimülasyon cevabına göre bireyselleştirilerek 150 ila 300 IU arasındadır. Stimülasyona yanıt, serum E2 seviyesi ölçülerek ve TVUSG ile folikül takibi yapılarak izlenir. İlk E2 seviyesi kontrolü 3-5 günlük stimülasyon sonrası yapılarak gonadotropin dozunda gerekli düzenleme yapılır. Daha sonra, gonadotropin dozundaki herhangi bir değişikliğin etkisinin değerlendirilmesi amacıyla 1-3 günde

bir serum E2 konsantrasyonlarına bakılır ve TVUSG yapılır. Stimülasyon en az iki folikülün ortalama çapı 17-18 mm olana kadar devam eder. Çoğu hastaya toplam 7-12 günlük stimülasyon gerekir [74]. GnRH antagonistlerini kullanan daha hasta dostu protokoller yaygın olarak kabul görene kadar uzun protokol İVF sikluslarında standart ovaryan stimülasyon protokolü olarak kaldı [75].



Şekil 2.1. “Uzun” protokol.

GnRH agonist flare (kısa) protokol

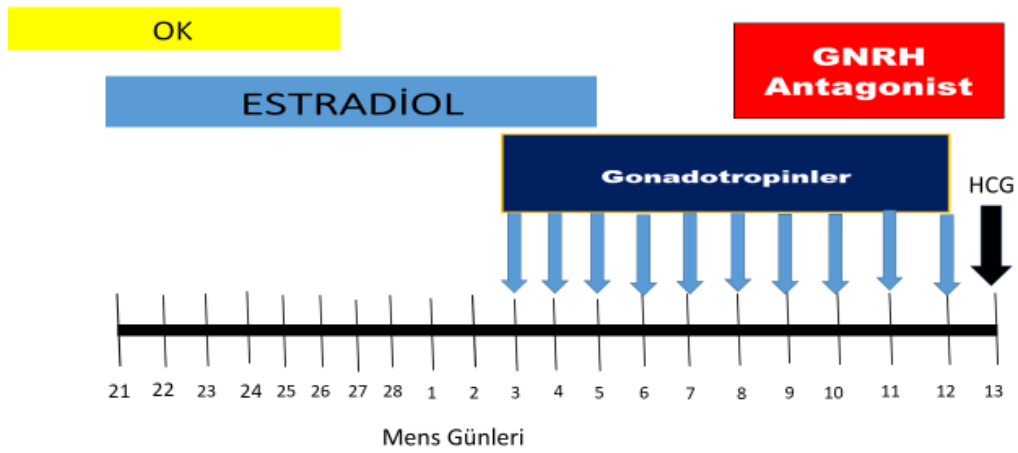
Kısa" veya "flare" protokolü, hem bir GnRH agonistine yanıtın hızlı başlangıç etkisinden hem de uzun süreli tedaviden kaynaklanan baskılamadan yararlanmak için tasarlanmış alternatif stimülasyon rejimidir [76]. Tipik bir kısa protokolde leuprolid asetat (günde 1,0 mg) siklusun 2-4. günlerinde başlanır. Doz 0,5 mg'a azaltılırken siklusun 3. gününde gonadotropin stimülasyonu başlanır [77]. Daha sonraki gonadotropin doz ayarlamaları ve tetikleme endikasyonları diğer stimülasyon rejimlerinde olduğu gibidir. OK mikrodaz GnRH agonist flare stimülasyon protokolü, 14-21 günlük bir OK ile ovaryan baskılanmayı içeren standart kısa protokolün bir varyasyonudur. OK kesilmesinden 3 gün sonra mikro doz leuprolid tedavisi (günde 2 kez 40 µg) başlanır. Leuprolid tedavisinin 3.

gününde yüksek doz gonadotropin stimölasyonu başlanır [78]. Daha sonraki gonadotropin doz ayarlamaları ve tetikleyici endikasyonları diğerk stimölasyon protokollerinde olduğu gibidir. Standart kısa protokole göre primer avantajı, uygulanan GnRH agonist dozlarının çok daha düşük olması nedeniyle serum progesteron veya androjen konsantrasyonlarında herhangi bir artışa neden olmamasıdır [79].

GnRH antagonisti (kısa) protokolü

GnRH antagonistleri GnRH reseptörünü doza bağılı kompetitif tarzda inhibe eder. Gonadotropin supresyonu çok hızlı gerçekleşir [80]. GnRH antagonistlerinin, agonistlere göre çeşitli potansiyel avantajları mevcuttur. Birincisi GnRH antagonistleri ile tedavi süresi agonistlere göre daha kısadır. GnRH antagonistleri kullanmada asıl amaç erken endojen LH artışını önlemektir. Etkileri hızlı olduğundan erken LH artışını engellemek için foliküler evrenin geç aşamalarına kadar uygulanabilir [81]. E2 seviyeleri yükseldiğinde başlanabildiği için hastalarda ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği semptomları daha az görülür. İkinci avantajı agonistlerin gonadotropin stimölasyonuna verilen ovaryan cevabı baskılayıcı etkileri ortadan kalktığı için gerekli gonadotropin stimölasyonunun toplam dozu ve süresi azalır [82]. Üçüncü olarak GnRH antagonistleri foliküler kist gelişimi riskini azaltır. Ayrıca ciddi OHSS riski de agonist protokollere göre daha düşüktür [83]. GnRH antagonistlerinin potansiyel dezavantajları da vardır. Küçük günlük dozlarda uygulandığından tedavi rejimine sıkı sıkıya uyulması gerekmektedir [81]. GnRH antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlerden daha kuvvetli suprese eder. Kullanım kolaylıkları ve agonistlerle benzer gebelik sonuçları olması nedeniyle, GnRH antagonist protokoller dünyada GnRH agonist protokollerinden daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik kullanımda ganireliks (Orgalutran flakon 0,25 mg, N.V. Organon, Hollanda) 1x1 s.c ve cetrorelix (Cetrotide flakon 0,25 mg, merck Serono, Almanya) 1x1 s.c olmak üzere iki GnRH antagonisti mevcuttur. Eşit derecede güçlü ve etkilidirler. Her ikisi için de erken LH artışını önlemek için minimum etkili doz subkutan olarak uygulanan günlük 0,25 mg'dır [84]. Tedavi protokolü sabitlenebilir ve gonadotropin stimölasyonundan 5-6 gün sonra başlayabilir veya en büyük folikül yaklaşık 13-14 mm çapa ulaştığında

tedaviye başlayarak hastanın cevabına göre uyarlanabilir [84]. Bireyselleştirilmiş tedavi rejimi genellikle daha az toplam doz gerektirir ve daha iyi genel sonuçlar verebilir [85]. Alternatif olarak, tek bir büyük dozda cetrorelix (3,0 mg), 96 saat boyunca bir LH artışını etkili bir şekilde önler. Stimülasyonun 6-7. gününde verilirse, etkili baskılama aralığı çoğu hastada hCG uygulamasının yapıldığı günü kapsar [86]. Tek doz GnRH antagonist tedavi rejiminin de öncü folikülün çapı 13-14 mm'ye ulaşana kadar beklenebilir [87]. GnRH antagonist stimülasyon rejiminin yaygın bir varyasyonunda, menslerin başlangıcını kontrol etmek ve folikülleri senkronize etmek için OK tedavisi başlanır. OK, tedavi başlangıcından 5 gün öncesinde kesilir [88]. Zayıf yanıt verenler için kullanılan bir başka varyasyon; geç luteal faz sırasında FSH'ı baskılamak ve gonadotropin stimülasyonunun başlamasından önceki gün sona ermek üzere mikronize E2 kullanılır. Günde üç kez 2 mg, oral yoldan uygulanır, bir önceki siklusun 21. gününde başlanır [89].



Şekil 2.2. GnRH Antagonist Protokol.

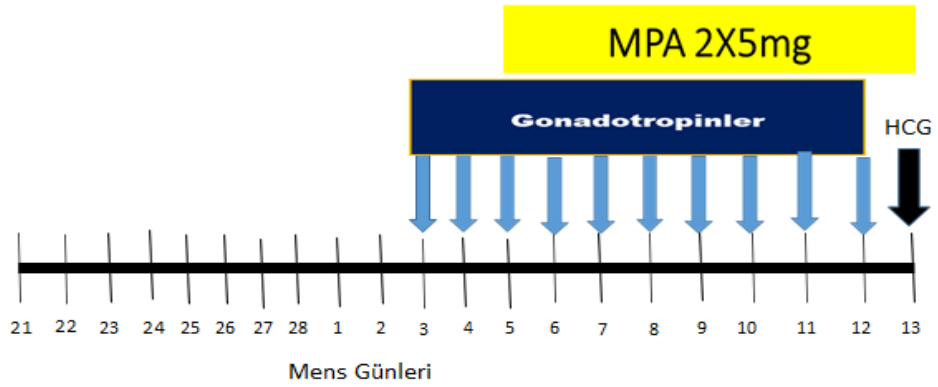
Polikistik Over Sendromu'lu (PCOS) kadınlar standart ovulasyon stimülasyon rejimleri ile tedavi edildiklerinde erken LH dalgalanmalarına daha yatkındırlar. PCOS'lu hastalar egzogen gonadotropinler agresif kullanıldığında OHSS geliştirme riski altındadırlar. GnRH antagonistlerin kullanılması, oosit maturasyonunu indüklemek için hCG yerine bir agonist kullanma fırsatı sağlar. Böylece OHSS riski daha da azalır [90]. Erken foliküler gelişim sırasında artan LH maruziyetinin düşük gebelik oranlarına neden olabileceğini gösteren kanıtlar

mevcuttur [91]. OK tedavisi alan hastalarda taze transfer yapılması daha düşük gebelik oranları ile ilişkilidir [92]. GnRH antagonist protokoller yalnızca gonadotropinlerle stimüle edilen kadınlarda yaygın olarak gözlenen erken LH dalgalanmalarını önleyebildikleri için, zayıf yanıt verenler için daha uygundur [93]. Diğer stimülasyon rejimlerinden daha iyi sonuçlar verdiklerini göstermek için kanıtlar ise yetersizdir [94].

MPA protokolü

Erken LH artışı, İVF/İCSİ tedavisi gören kadınlarda ovaryan stimülasyon sırasında siklus iptalinin başlıca nedenidir. LH salgılanması, doğal bir siklusta yükselen E2 konsantrasyonlarına yanıt olarak ovulasyonu tetikler. Erken bir LH artışı İVF/İCSİ'de oosit verimini azaltır [95]. GnRH antagonistleri ile başlangıçta flare etkisi olmaz. Hızlı ve geri dönüşümlü olarak LH'yı baskırlar. GnRH antagonisti kullanan hastalarda değişken oranlarda erken LH artışı gözlenir [96, 97]. Etkinlik, güvenlik profili ve kullanıcı rahatlığı sağlamak için yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Steroid preparatları, hipofiz gonadotropin salgısının güçlü modölatörleridir. Sentetik progestin hem serum FSH hem de LH değerlerini net bir şekilde düşürür. Progesteronun LH pikini inhibe etmesi nedeniyle, hipofiz baskılanması için progestinlerin kullanımı son zamanlarda yaygınlaştı [98]. Ancak bu protokol embriyo vitrifikasyonu gerektirir. Taze ET yapıldığında endometriyum progesteron etkisinden dolayı faz dışıdır. Foliküler fazda medroksiprogesteron asetat (MPA) veya didrogesteronun oral yoldan verilmesi, erken LH dalgalanmasını önlemek ve OHSS'yi engellemek için geleneksel protokollere etkili bir alternatif olarak yakın zamanda uygulanmıştır. Etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [99, 100]. Progestinlerin uygulanmasını içeren protokoller, normal ovulasyonlu hastalarda, polikistik over sendromu veya endometriozisi olanlarda ve zayıf yanıtı olanlarda başarıyla kullanılmıştır. 10 mg/gün MPA dozu genellikle ovulasyonu engellemek için yeterlidir [10]. MPA protokolünde TVUSG ile antral folikül değerlendirmeleri, tedavi sikluslarının 2-3. günlerinde yapılır. AFC, yaş, BMI, infertilite süresi ve infertilite etiyolojilerine göre başlangıç dozları belirlenir. Rekombinant Follikül Uyarıcı Hormon (rFSH) 150-450 IU veya hMG siklusun 2-3. günlerinde başlanır. Folikül büyümesi takibine siklusun 5. gününde başlanır ve

daha sonra 2-3 günde bir TVUSG ile değerlendirilir. Uygulanan gonadotropin dozu, foliküler büyümesine göre ayarlanır. MPA öncü folikül 11-12'mm'ye ulaştığında başlanır, tetikleme gününe kadar devam edilir [12].



Şekil 2.3. MPA Protokolü.

2.5.2. Ovulasyon tetiklenmesi

Folikül takibinde USG ve E2 ölçümleri kullanılır. E2 seviyesi, gonadotropinlerin dozunu ve yetersiz veya aşırı uyarım olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Foliküllerin 1-3 mm/gün büyümesi ve E2'nin bir gün önceki değerine göre %50 civarında artışının olması beklenir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar serum E2 takibinin her zaman gerekli olmadığı ve tedaviye yanıtın yalnızca USG takibi ile izlenebileceği sonucuna varmıştır [101]. Hastalarda 17 mm üzeri en az 3 folikül saptanması veya co-dominant folikül başına serum E2 seviyesi 200 pg/mL olması halinde foliküllerinin matur olduğuna karar verilir [102]. Bu olduğunda FSH ve diğer ilaçlar kesilir. Oosit maturasyonu için tek bir hCG enjeksiyonu yapılır. hCG uygulaması da ovulasyona neden olur. Ovulasyon enjeksiyondan 40 saat veya sonrasında gerçekleşir [104]. Bu nedenle, hCG enjeksiyonunun, oositlerin yeterli olgunlaşmasına izin verecek ve henüz ovulasyon riski çok az olacak şekilde planlanan oosit toplama işleminden 36 saat önce uygulanması standarttır [101]. GnRH antagonist protokolü kullanıldığında ve

OHSS ile ilgili endişeler olduğunda, oosit olgunlaşması için endojen bir LH dalgalanmasını indüklemek için bir GnRH agonisti (hCG yerine) kullanılabilir. Ovulasyon tetiklemesi için rekombinant hCG veya gonadotropin veya her ikisi birlikte uygulanabilir. Ovulasyonu tetiklemek için mevcut ajanlar arasında hCG (rekombinant veya idrar), rekombinant insan LH veya GnRH agonistleri bulunur. Hasta özelliklerine ve ilaç bulunabilirliğine göre karar verilir.

hCG

hCG, ovulasyonu indüklemek için LH reseptörüne bağlanır ve tüm protokollerde ovulasyonu tetiklemek için kullanılabilir. hCG, GnRH agonist protokollerinde ovulasyonu tetiklemek için tek seçenektir. Hipotalamik amenoresi olan hastalarda, OHSS açısından düşük risk taşıyanlarda ve taze ET düşünülen hastalarda GnRH agonisti tetikleyicilerinin yerine önerilir [103]. Taze ET düşünülen hastalarda tetikleyici olarak hCG tercih edilir. İdrar ve rekombinant hCG preparatları benzer klinik sonuçlar verir [104]. 250 mcg rekombinant hCG dozu, 5000 ila 10.000 ünite idrar hCG dozlarına eşdeğer görünmektedir [105].

Rekombinant human LH

LH'nın yarılanma ömrü 1-5 saat iken, hCG'nin yarılanma ömrü 2,32 gündür. Rekombinant LH kullanıldığında toplanan oosit sayıları, embriyo sayıları ve klinik gebelik oranları hCG ile benzerdir. hCG'den önemli ölçüde daha düşük bir OHSS riski mevcuttur [106].

GnRH agonistleri

Tetikleyici olarak GnRH agonist kullanılması, OHSS oranlarını düşürür. Aynı zamanda taze ET ile birlikte kullanıldığında düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle genellikle OHSS riski yüksek olan bireylerde tercih edilir [107]. Freeze-all stratejisi ile embriyolar sonraki başka bir döngüde transfer edilir. hCG ve GnRH agonistlerinin ovulasyon tetiklemesinde birlikte kullanımı “dual trigger” denir. Oosit toplamadan 40 saat önce GnRH agonisti, 34

saat önce hCG uygulanır. hCG'nin uzun süreli ve potent etkisinden kurtularak OHSS riskinin azaltılması avantajıdır. Dezavantajı daha yüksek dozda luteal desteğe gerek duyulmasıdır [108].

Diğer seçenekler

Ovulasyon indüksiyonu için bir klomifen/gonadotropin rejimi de kullanılmıştır. Rutin İVF uygulamasında kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir [109].

2.5.3. Oosit toplama

Oosit toplama (oocyte pick-up, OPU) tipik olarak hCG uygulamasından 34 ile 36 saat sonra yapılan TVUSG eşliğinde yapılır. Genelde lokal anestezi altında folikül aspire edilir. Toplanan oosit sayısı arttıkça, canlı doğum oranı artar [110]. USG eşliğinde, her bir foliküle sırayla iğne sokulur ve foliküler aspire edilir. Mesane yaralanmasını önlemek için mesane boş olmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılır. 16-17 G iğne kullanılır. 100-200 mmHg vakum basıncında USG eşliğinde foliküllere girilerek sıvı ve oositler aspire edilir. En sık karşılaşılan komplikasyon OPU iğnesinin geçtiği lateral fornikslerden olan kanamalardır. Bu kanamalar tamponlama ile kolaylıkla durdurulabilir. Over veya pelvik kan damarından intraperitoneal kanama riski düşüktür ve ayrıca idrar yollarında veya mide-bağırsakta azda olsa yaralanması riski vardır [111]. Profilaktik antibiyotik tedavisi doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 g OPU'dan 30-60 dakika önce yapılabilir. Alternatif olarak, oral antibiyotikler işlemden hemen sonra başlanabilir. Profilaktik antibiyotiklerin kullanılmasıyla, işlem sonrası enfeksiyon oranları çok düşüktür [112].

2.5.4. Fertilizasyon

Fertilizasyon için, toplanan oositler bir kültür ortamında spermatozoa ile karıştırılır. Sperm ve oositlerin inkübasyonu için optimum süre belirlenmemiştir. İVF ile tipik fertilizasyon oranları yüzde 70 ila 80 civarındadır [113]. Hafif erkek

faktörlü infertiliteye sahip çiftlerde, yüksek konsantrasyonlarda sperm kullanımı veya spermin özel tampon çözeltiye ön inkübasyonu ile fertilizasyon olasılığı artabilir [114]. Donör sperm kullanan hastalarda, transfer başına donör ve donör olmayan spermelerin canlı doğum oranları arasında bir fark görünmemektedir [115]. Normal sperm ile İVF sonrası fertilizasyon başarısızlığı %4-16 arasında değişmektedir. Bu hastalar için sonraki İVF döngülerinde tekrarlayan başarısızlık olasılığı yaklaşık yüzde 30'dur [116]. Geçmişte fertilizasyon sorunları olan veya ciddi erkek faktör infertilitesi olan hastalara mikromanipülasyon ve İCSI önerilir [117]. Ortaya çıkan fertilizasyon oranları, erkek faktörlü infertilitesi olmayan çiftlerdekiyle karşılaştırılabilir düzeydedir. Fertilizasyon, taze ejaküle sperm veya epididim veya testisten elde edilen sperm ile yapılabilir [118]. Embriyolar, morfolojik derecelendirme ile veya preimplantasyon genetik test (PGT) sonuçları ile transfer için seçilir. Oositin fertilizasyonu, inseminasyon veya İCSI'den yaklaşık 18 saat sonra zigot içinde iki pronükleus izlendiğinde doğrulanır. Fertilizasyondan sonra, embriyo hücreleri her 12 ila 14 saatte bir bölünür. Embriyo oosit toplanmasından 72 saat sonra yaklaşık sekiz hücreye ulaşır [119]. 2. ve 4. günler arasındaki embriyolar "klivaj evresindeki embriyolar" denir. Blastosist aşamasına, OPU'dan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılır ve OPU'dan sonraki 7. günde implantasyon beklenir. Transfer bu zamandan önce yapılmalıdır [120].

Embriyo "Hatching", bir embriyonun endometrium yüzeyine implante olmak için genişlediği ve sonunda zona pellucida'yı kırdığı doğal bir süreçtir. "Yardımlı hatching", embriyonun yaklaşık üç gün sonra zonadan çıkmasına yardımcı olmak amaçlı 3. gün civarında zona pellucida'nın mekanik veya kimyasal olarak açıldığı bir laboratuvar prosedürüdür. Bu prosedür, kötü prognozlu hastalarda implante edilen embriyoların başarı yüzdesini iyileştirebilir, ancak değeri tartışmalıdır [121].

Anöploidi için preimplantasyon genetik testi (PGT-A) kromozomal anöploidi açısından embriyoları değerlendirmek, hangi embriyoların transfer edileceğine karar vermek ve çoğul gebelik oranlarını azaltmak için tek ET'nin kullanımını artırmak için kullanılabilir [122]. Embriyonik hücreler iç hücre kütlesi ve trofektoderm olarak farklılaşırlar. PGT-A planlanmışsa blastosist aşamasında

trofektodermden hücreler alınarak embriyonik DNA elde edilir. Klivaj aşamasındaki embriyo biyopsisi, daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili bulunmuştur [123]. Taze ET yapılacaksa transfer 6. günde gerçekleştirilir.

2.5.5. Embriyo seçimi

Yüksek implantasyon potansiyeline sahip embriyolar, morfolojik kriterlere veya genetik test sonuçlarına göre seçilir. Embriyo seçimi için ek modaliteler araştırılmıştır ancak değerleri belirsizdir [124].

2.5.6. Embriyo transferi

Fertilizasyondan sonra, transferden önce embriyolar bir süre kültürde tutulur. İVF laboratuvarları ve ET tekniği ile ilgili çeşitli kılavuzlar mevcuttur [125].

Dondurulmuş çözölmüş ET için endometriyal hazırlık

Hormonal hazırlama

Dondurulmuş ET planlanan hastalar, eksojen östrojen ve progesteron ile hazırlamaya tabi tutulabilirler [126]. Modifiye edilmiş veya natürel-siklus rejimi de kullanabilirler. Endometriyal hazırlık için hiçbir spesifik protokol diğerinden üstün değildir. Endometriyal reseptivite ve implantasyon oranı açısından benzer sonuçlar mevcuttur. Bununla birlikte, progesteron uygulamasının zamanlaması gebelik sonuçlarını etkiler. Progesteron OPU'dan önce başladığında, progesteronun OPU gününde veya ertesi gün başlanmasına göre gebelik oranı daha düşüktür [126].

Endometriyal hasarın rolü

Endometriyal scratching (çizik), ilk İVF döngüsüne giren bireylerde önerilmez. Daha önce başarısız İVF döngüsü olan hastalar için uygulanabilir. Teknik, destekleyici veriler sınırlı olsa da, implantasyon oranını artırmak ve nihayetinde canlı doğum oranını artırmak için önerilmiştir [127]. Uygulanırsa, bu

prosedür tipik olarak transferden önce luteal fazda endometriyal biyopsi tipi bir pipelle ile yapılır. Endometrial çizik ile artan canlı doğum oranı olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte, endometriyal çizik olan ve olmayan hastalarda benzer sonuçlar olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.[128, 129]

Embriyo aşamaları

Klivaj aşaması

Klivaj aşamasındaki embriyolar oosit toplanmasından yaklaşık 72 saat sonra uterusu transfer edilir. 2. gün ve 3. gün ET'leri arasında canlı doğum, abortus veya ektopik gebelik oranlarında bir fark yoktur [130]. 2. günden 3. güne kültürde ek 24 saat bekletmek, bölünmesi duran ve dolayısıyla canlı olmayan embriyoların tanımlanmasına izin verir.

Blastosist evresi

Blastosist evresindeki embriyolar 5. günde transfer edilir. Transferin blastosist evresine kadar ertelenmesi, daha kaliteli embriyoların seçilmesine olanak tanır. Bununla birlikte, 5. güne kadar in vitro hayatta kalamayan embriyo kaybı nedeniyle transfer için daha az embriyo bulunduğundan, oosit toplama başına canlı doğum oranı iyileşmeyebilir [131]. Blastosist transferi PGT fırsatı sunar. Tek blastosist transferi ile çoğul gebelik azalır. Blastosist transferi, klivaj evresi transferi veya spontan gebe kalma ile karşılaştırıldığında konjenital anomali riskini artırmamaktadır. Ancak erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabilir [132, 133].

2.5.7. Transfer prosedürü

Embriyolar serviks yoluyla bir kateterle uterusu yerleştirilir. Transservikal yol en kolay ve en az travmatik yoldur. Transfer edilecek tüm embriyolar yaklaşık 20 mikrolitre hacimde tek seferde transfer kateterine yüklenir. USG eşliğinde uterin kavitenin üst kısmından 1-2 cm uzağa yerleştirilirler [134]. Transfer edilecek

embriyoların sayısını belirlerken, anne yaşı, toplanan oosit sayısı ve embriyoların dondurularak saklanabilirliği göz önünde bulundurulur. Ülkelerde ki yasalar ve kılavuzlar da bu kararda etkilidir [135]. Yüksek sayıda oosit toplanması ile sonuçlanan ve kriyoprezervasyon için çok sayıda embriyo olan sikluslar daha yüksek gebelik oranları ile ilişkilidir. Birden fazla embriyonun transfer edilmesi gebelik şansını artırırken çoğul gebelik olasılığını da artırır [135]. Kateterin uterin kavitenin tepesine dokunmasının veya travmatik bir transfer tekniğiyle uterus kramplarına neden olmasının prosedürün başarısını azalttığı düşünülmektedir. Kateterin yumuşak veya sert olmasının, transfer tekniğinin, USG kullanımının transferin başarısını etkileyeceği düşünülmektedir. Operatör deneyimi, prosedürün başarısında önemli bir faktör olmaya devam etmektedir [136]. Transferden sonra, kalan embriyo olmadığından emin olmak için kateter kontrol edilir. ET'den sonra embriyoları serviks veya fallop tüplerinden kaybetmenin teorik bir olasılığı mevcuttur. Bunu engellemeye yönelik olarak denenen fibrin dolgu macunu veya "embriyo yapıştırıcısı" kullanımı çalışmalarla desteklenmemektedir [137].

Luteal faz desteği

Endometriyal reseptiviteyi optimize etmek için, genellikle oosit toplama gününde veya ET sırasında bir progesteron takviyesi başlanır [126]. Optimum takviye yolu ve süresi belirsizdir. Tedavi süresi ilk trimesterin sonuna kadar değişmektedir [138]. Taze ET yapıldığında vajinal yoldan günde iki kez 200 mg mikronize progesteron ile 10. gebelik haftasına kadar progesteron desteğine devam edilir [139]. Dondurulmuş ET yapıldığında ilk trimesterin sonuna kadar östrojen ve progesteron desteğine devam edilir. Dondurulmuş ET'leri için günde 50 mg IM progesteron, günde iki kez vajinal progesteron 200 mg ile kombine olarak kullanılabilir. Bu progesteron preparatları ve dozları konjenital anomaliler veya virilizasyon ile ilişkili değildir [140]. hCG, luteal faz desteği için progesteron ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Tek başına progesterondan daha etkili değildir ve OHSS riskini artırır [141]. Östrojen takviyesi gebelik oranlarını artırmamaktadır. Bununla birlikte, geç luteal vajinal kanamayı önlemek için E2 genellikle vajinal progesteron ile birlikte uygulanır [141].

Kriyoprezervasyon

Yavaş dondurma ve vitrifikasyonla ultra hızlı dondurma güvenli ve etkili kriyoprezervasyon yöntemleridir. Embriyoların %90'ın üzerinde hayatta kalma oranları olması nedeniyle vitrifikasyon tercih edilir [142]. Dondurularak saklanan embriyoların transferinden sonra doğan çocukların erken doğum, düşük doğum ağırlığı, büyüme kısıtlılığı, perinatal ölüm oranlarının taze embriyoların transferinden sonra doğanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Konjenital malformasyon oranları benzer izlenirken, preeklampsi oranları ve plasenta akreata spektrumu oranları dondurulmuş transfer yapılan hastalarda daha fazla izlenmiştir [143-145]. Çoğu çalışmada taze transferden sonra doğan çocuklarla karşılaştırıldığında kriyoprezervasyondan sonra doğan çocukların bazı daha iyi perinatal sonuçlarını olmasının nedeni bilinmemektedir. Bu durumun taze ve kriyoprezerve ET uygulanan kadınlar arasındaki endometrial reseptivite farklılıklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [146]. Dondurma ve çözme işlemlerinden canlı kalan embriyoların, taze embriyolardan daha kaliteli olduğu düşünülmektedir [147].

Freze-all sikluslar

Dondurulmuş çözölmüş embriyolarla gözlenen olumlu obstetrik sonuçlara dayanarak, tüm embriyoların başka bir siklusta kullanılmak üzere dondurulduğu freze-all sikluslar ön plana çıktı. Dondurulmuş çözölmüş embriyoların kullanıldığı siklulardan elde edilen canlı doğum oranları, taze embriyo sikluslarının kullanıldığı siklularda benzerdir [148]. Sistematiik incelemeler, obstetrik sonuçların dondurulmuş çözölmüş transferlerde daha iyi olduğunu göstermiştir [143, 144]. PCOS'lu hastalarda daha düşük OHSS oranları ve daha düşük ektopik gebelik insidansı olması freeze-all sikluslarının diğer avantajlarıdır [148]. Transfer edilen embriyonun blastosiste kıyasla klivaj aşamasında olması ve 3 yıldan uzun saklama süresi olması canlı doğum oranlarını olumsuz etkileyen faktörlerdir [149]. OHSS oranları, donmuş siklularda daha düşüktür [150].

2.5.8. İVF varyasyonları

Natürel siklus İVF

Natürel siklus İVF, folikül büyümesini indüklemek için eksojen gonadotropinler kullanılmadan yapılan İVF'i ifade eder. Natürel siklus İVF'te genellikle ovulasyonu uyarmak için siklus ortası bir hCG dozu kullanılır [151]. Geleneksel İVF ile karşılaştırıldığında, stimüle edilmemiş İVF veya "nazik" stimülasyon protokollerini kullanan sikluslar, OHSS ve çoğul gebelik riskini azaltırlar. Daha az ilaç kullanıldığı ve embriyo saklamaya gerek olmadığı için maliyet daha düşüktür [152]. Geleneksel İVF ile karşılaştırıldığında, natürel siklus İVF toplanan oosit başına daha yüksek implantasyon oranına sahiptir. Ancak döngü başına daha az oosit elde edildiğinden başarı oranları daha düşüktür [153].

2.5.9. Gebeliğin izlenmesi

İlk serum hCG'si genellikle OPU'dan 12 gün sonra ölçülür. Geç implantasyonlar meydana gelebilir. Pozitif bir beta hCG değeri elde edildiğinde, artışın normal olup olmadığını ve intrauterin gebelikte uyumlu olup olmadığını izlemek için seri beta hCG ölçümleri yapılır [154]. Dondurulmuş embriyo transferlerinde ilk beta hCG, blastosist transferinden dokuz gün sonra veya klivaj aşaması transferinden 11 gün sonra ölçülür. Taze veya dondurulmuş transferlerde, ilk beta hCG pozitifse, 48 saat sonra beta hCG tekrar edilir. Beşinci gebelik haftasına ulaşıldığında tekrar beta hCG ölçülür. Anormal bir yükselme tespit edilirse ve anormal bir gebelik şüphesi varsa beta hCG seviyesi daha erken ölçülür. OPU'dan önce eksojen hCG uygulaması, serum beta hCG düzeylerinin 60 ila 300 mIU/ml arasında olmasına neden olur. Bu beta hCG genellikle uygulamadan iki hafta içinde temizlenir. İlk serum beta hCG testi, OPU'dan 12 gün sonra ölçüldüğünden bu durumun gebelik tespitini engellemesi beklenmez [155]. Beta hCG testi pozitifse, gebeliğin 6. haftasında USG ile değerlendirilir. Fetal kalp atımının ilk tespit edilebileceği zamandır. Embriyo canlılığı ve intrauterin yerleşim doğrulanır [156]. Hastalar canlılık ve gebeliğin intrauterin yerleşimi doğrulandıktan sonra obstetrik bakıma yönlendirilir. OPU'dan 14 gün sonra negatif beta hCG

seviyesi, başarısız bir İVF döngüsünün güçlü bir göstergesidir. Luteal faz takviyesi durdurulur. 1-3 gün sonra menstrüasyon meydana gelir [157]. Bazen, bir pozitif beta hCG testi, takip testlerinde ve USG’de intrauterin veya ekstrauterin gebelik kanıtı bulunmadan önce negatif olur. Mens genellikle beklenen zamanda olur. Bu çok erken gebelik kayıplarına "biyokimyasal gebelikler" denir [158].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde Ekim 2018 - Nisan 2022 tarihleri arasında KOH uygulanan ve erken LH dalgalanmasının engellenmesi amacıyla GnRH antagonistleri ya da MPA kullanılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 18.08.2021 tarihinde çalışma için onay alındı (KAEEK-588). Hasta kayıtlarına merkeze ait elektronik veri tabanından ulaşılmasının ardından hastalara ait tedavi dosyaları üzerinden demografik veriler, infertilite etiyolojileri, önceki tedavi sayıları, KOH tedavisine ait özellikler ve gebelik sonuçları elde edildi. Elde edilen kümülüs ooforus kompleks (COC) ve matür metafaz II (MII) oosit sayıları, fertilizasyon oranları ve gelişen embriyo sayı ve kalitesine ait veriler ise elektronik veri tabanı üzerinden sağlandı.

KOH başlanacak hastalarda menstrüasyonun 2-3. günü bazal FSH, LH, E2, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin ölçümlerinin yapılmasının ardından TVUSG ile bazal endometrium kalınlıkları ve bilateral overlerdeki total AFC değerlendirildi. E2 < 60 pg/ml olması ve TVUSG'de dominant folikül bulunmaması halinde gonadotropin ile stimülasyona başlandı. Gonadotropin başlangıç dozuna hasta yaşı, over rezervi, BMI ve önceki KOH sırasındaki folikül gelişimine göre karar verildi. Gonadotropin başlangıç dozu hastanın mevcut over rezervine göre 150-450 IU arasında bireyselleştirildi. Gonadotropin olarak hMG (Merional, 150 IU im/sc, IBSA Institut Biochimique, İsviçre) veya (Menopur 150 IU im/sc, Ferring GmbH, Almanya), rFSH (Gonal-f 450 IU/0.75 ml Merck Serono, İtalya) veya hMG ve rFSH birlikte kullanıldı. Stimülasyonun 5. gününde GnRH antagonistleri (Cetrotide 250 mcg sc, Pierre Fabre Medicament Production, Fransa) fiks rejimle tedaviye eklenildi. MPA sikluslarında ise gonadotropinlerle stimülasyonun ilk gününden itibaren tedaviye MPA (Tarlusal 5mg, 2x1 oral, Deva Holding, Türkiye) eklendi. Hem GnRH antagonisti hem de MPA kullanılan hastalar stimülasyonun 5. gününde USG kontrolüne çağrılarak gelişen folikül sayıları ve boyutları kayıt edildi. Tüm kontroller sırasında hastaların serum FSH, LH, E2 ve progesteron ölçümleri tekrar edildi. Takipler sırasında gelişen folikül sayıları ve boyutları değerlendirilerek kullanılan gonadotropin dozu ayarlandı ve hastaların bir sonraki

kontrol sıklığı belirlendi. Foliküller 17-19 mm boyuta ulaştıktan (≥ 2 folikül) sonra hCG (Ovitrelle, 250 µg, Merck Serono, İtalya) ve/veya Triptorelin asetat (Gonapeptyl, 0,2mg Ferring GmbH, Almanya) ile ovulasyonun tetiklenmesi gerçekleştirildi.

OPU işlemi ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra gerçekleştirildi. İşlem öncesi vajen serum fizyolojik ile irriga edildi. OPU sedasyon anestezi altında 16-17 G tek veya çift lümenli iğneler ile yapıldı. Folikül sıvısı 140 mmHg basıncı geçmeyecek şekilde aspirasyon işlemi gerçekleştirildi. Zayıf over rezervi bulunan ya da ≤ 5 folikül gelişen olgularda folikül sıvısının aspirasyonunun ardından özel dengeli solüsyonlarla tekrar irrigasyon ve aspirasyon yapıldı (çift lümenli iğne kullanılması durumunda). OPU işleminin ertesi gününden itibaren vajinal progesteron (crinone %8 jel, 2x90 mg Dendron Brands Limited, İngiltere ya da Lutinus vajinal tablet, 3x100mg Ferring GmbH, Almanya) başlandı.

OPU günü, 2-7 günlük ilişki yasağı sonrası mastürbasyonla elde edilen semen örnekleri steril kaplara alındı. Likefiye taze semen örnekleri DSÖ klavuzunda belirtilen standart semen kalite parametrelerine göre analiz edildi. Önceden dengelenmiş sperm yıkama solüsyonu (SpermRinse, Vitrolife, İsveç) ile 1:1 oranında dilüe edilen semen örnekleri 200 x g ile santrifüj edildi, süpernatanın uzaklaştırılmasını takiben 1 ml sperm yıkama solüsyonu ile resüspanse edilen pellet tekrar 200 x g ile santrifüj edildi. Nihai pellet 0,5 ml medyum ile 45 dakika %6 CO₂ inkübatörde yüzdürülerek süre sonunda izole edilen süpernatanın son değerlendirme neticesinde fertilizasyon işlemlerine yönlendirildi. Embriyo kültür ortamlarının tamamı İVF paraffin yağı (Ovoil, Vitrolife, İsveç) kullanılarak hazırlandı. Folikül aspiratlarından izole edilen COC MOPS ile tamponlanmış, insan serum albumini içeren kültür ortamlarına (G-MOPS Plus, Vitrolife, İsveç) alındıktan sonra hassas iğneler yardımıyla fazla kümülüs hücrelerinden arındırarak önceden dengelenmiş fertilizasyon medyumuna (G-İVF Plus, Vitrolife, İsveç) içeren kaplara alındı. İki saat inkübasyon sonrası enzimatik sindirme (Hyase, Vitrolife, İsveç) ve hassas pipetleme ile kümülüs ooforus ve korona radyata hücrelerinden ayrılan olgun oositler G-MOPS solüsyonuna aktararak İCSİ yöntemi ile fertilize edildi. Enjeksiyon yapılan oositler taze, dengelenmiş ve insan serum albumin içeren

tek basamaklı time lapse mediumlarına (G-TL Plus, Vitrolife, İsveç) yerleştirildiler. Embriyolar 3. ya da 5. gün değerlendirmeye kadar aynı medyumda tutuldular.

Blastosist evresine ulaşmış embriyolar ALPHA İstanbul mutabakatı değerlendirme sistemi kullanılarak incelendi [159]. Bu inceleme sistemine göre blastosistin zona pellucida'dan (ZP) ayrılması Grade 1-4 olarak, hücre içi matriks'in (İCM) boyutu ve dizilimi Grade A-C olarak ve trofoektoderm (TE) hücre sayısı ve dizilimi ise Grade A-C olarak sınıflandı. Elde edilen 5. gün embriyolarından Grade 3 ve 4 embriyolar yüksek kaliteli, Grade 1 ve 2 embriyolar düşük kaliteli olarak sınıflandırıldı. İCM boyutu ve dizilimi ve TE hücre sayısı ve dizilimine göre sınıflanan Grade A ve B embriyolar iyi kalite, İCM ve TE'ye göre Grade C embriyolar kötü kalite olarak sınıflandırıldı. 3. gün embriyolarından Grade 1 yüksek kalite, Grade 2-3 düşük kalite olarak sınıflandırıldı.

GnRH antagonistlerinin uygulandığı siklularda taze ET'ye engel bir durum bulunmaması halinde OPU sonrası 4-6. günlerde ET işlemi uygulandı. Taze ET yapılan hastalarda OPU'nun ertesi günü başlanmış olan vajinal progesterona (crinone %8 jel, 2x90 mg ya da Lutinus vajinal tablet, 3x100mg) devam edilerek ET günü dâhil olmak üzere gün aşırı 50 mg intramüsküler (İM) progesteron (Progestan 50mg im, Koçak Farma, Türkiye) tedaviye eklenildi. Buna karşın, OHSS riski veya hCG günü progesteron yüksekliği bulunması halinde tüm embriyolar dondurularak taze ET yapılmadı. MPA sikluslarında ise gelişen tüm embriyolar dondurularak 1 ay sonrasında donmuş ET endometrium artifisyel olarak hormon replasman tedavisiyle (HRT) hazırlanarak gerçekleştirildi.

Artifisyel donmuş ET sikluslarında menstrüasyonun 2-3. günü bazal hormonal değerlendirme yapılmasının ardından TVUSG ile endometrial kalınlıklık ölçümü yapıldı. Endometrium kalınlığı ≤ 5 mm ise oral E2 (Estrofem tb, 3x2mg /gün) başlandı. E2 tedavisinin yaklaşık 11-13. gününde TVUSG yapılarak endometrium kalınlığı, bilateral overlerdeki gelişen folikül varlığı ve serum progesteron değeri kontrol edildi. Endometrium kalınlığının >7 mm ve serum progesteron $<1,0$ ng/ml saptanılması halinde vajinal progesteron (crinone %8 jel, 2x90 mg ya da Lutinus vajinal tablet, 3x100mg) başlandı. 3, 4 ya da 5. gün ET yapılacak hastalarda progesteron tedavisinin sırasıyla 4, 5 ve 6. günü ET yapıldı.

Donmuş ET yapılan hastalarda ET günü de dâhil olmak üzere gün aşırı 50 mg intramüsküler (İM) progesteron (Progestan 50mg, Koçak farma) tedaviye eklenerek gebelik testine kadar devam edildi.

ET transabdominal USG eşliğinde, dolu mesaneyle, litotomi pozisyonunda uygulandı. Öncelikle steril boş kateter ile servikal kanaldan kaviteye geçiş provası yapıldı. Sonrasında 30 mikrolitre transfer kültür ortamı içerisinde embriyo katetere yüklenerek USG eşliğinde transfer gerçekleştirildi. 35 yaş üstü ve öncesinde 2 başarısız İVF denemesi olan hastalarda iki ET yapıldı. İşlemden sonra hastalara yatak istirahati önerilmedi. Transfer tarihinden 12 gün sonra serum beta hCG ölçümü yapıldı. Beta hCG sonucu > 20 mIU/mL olması ve iki gün sonrasındaki kontrolde artış gözlenmesi durumunda pozitif gebelik olarak kabul edildi. Gebelik saptanan olgular 2 hafta sonrasında TVUSG kontrolüne çağırıldı. Serum beta hCG pozitifliğini takiben intrauterin gestasyonel kese izlenmeden beta hCG değerinin düşmesi biyokimyasal gebelik olarak kabul edildi. Transferden 6 hafta sonra USG ile fetal kalp atımı olması klinik gebelik olarak değerlendirildi.

İlk ET sonrası gebelik elde edilemeyen hastaların hali hazırda fazladan donmuş embriyosunun bulunması halinde, artifisyel donmuş ET sikluslarına sonraki aylarda da devam edildi. Ekim 2018 - Nisan 2022 tarihleri arasında yapılan tek bir KOH ile elde edilen embriyoların belirtilen dönem içerisinde hem taze ET hem de donmuş ET'leri sonrası hasta başına kümülatif gebelik oranı hesaplandı.

3.1. İstatistiksel değerlendirme

Bu araştırma kapsamında toplanan veriler Statistical Package for the Social Sciences 25.0 (SPSS 25.0) kullanılarak analiz edildi. Verilerin betimsel istatistiklerinde ortalama $\pm$ standart sapma hesaplandı. Tek değişkenli normal dağılım varsayımının sağlanması durumunda ilişkisiz iki örneklem ortalaması arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için İlişkisiz Örneklem t-testi kullanıldı. Bu varsayımın sağlanamadığı durumlarda ise İlişkisiz Örneklem t-testinin parametrik olmayan karşılığı olan Mann Whitney U-testi kullanıldı. Sınıflamalı iki değişken arasındaki ilişkinin anlamlı olup olmadığını belirlemek için

ise Ki-kare testi yapıldı. Ki-kare testinin 2x2'lik olması ve gözeneklerden birinin beklenen değerinin 5'ten küçük olması durumunda Fisher'ın Tam Olasılık Testi (Exact Test), diğer durumlarda ise Pearson Ki-Kare için p değeri dikkate alındı. Analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Bağımlı değişkenin kategorik, bağımsız değişkenlerin sürekli veya kategorik olması durumunda; bağımsız değişkenlerden hangilerinin bağımlı değişkenin anlamlı öngörücüleri olup olmadığını belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmanın yürütüldüğü dönem içerisinde toplam 1513 KOH siklusu yapıldı. Prematür LH dalgalanmasının engellenmesi amacıyla toplam 757 siklusta GnRH antagonistleri kullanılırken ve 756 siklusta ise MPA kullanıldı.

GnRH antagonistleri ve MPA kullanılan hastalara ait demografik özellikler Tablo 4.1 de gösterildi.

Tablo 4.1. GnRH antagonist ve MPA gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	GnRH antagonist (n=757)	MPA (n=756)	p değeri
Yaş (ort±SD)	32,6±5,6	33,9±5,6	< 0,001 ^a
Kilo (kg), (ort±SD)	66,4±13,7	66,2±13,3	0,923 ^b
Boy (m)	1,6±0,1	1,6±0,1	0,631 ^a
BMI (kg/m ²)	25,3±5,1	25,1±4,8	0,863 ^b
Menstrüasyon Düzeni (gün) (ort±SD)	33,4±13,6	32,6±13,8	< 0,001 ^b
Evlilik Süresi (y), (ort±SD)	4,8±3,8	4,5±3,5	0,170 ^b
İnfertilite Süresi (y), (ort±SD)	4,1±3,5	3,4±3,0	0,001 ^b
Sigara içen kadınlar	24,0 (182)	24,9 (188)	0,709 ^c
Sigara içen eşler	42,0 (318)	45,5 (411)	0,155 ^c
Sigara Sayısı (ort±SD)	10,4±6,1	10,2±6,6	0,754 ^a
Eşin Sigara Sayısı (ort±SD)	16,2±7,2	16,1±7,6	0,984 ^b
Kronik ek hastalık*	23,5 (178)	25,4 (192)	0,394 ^c
Geçirilmiş batin cerrahisi	39,5 (299)	45,2 (342)	0,024 ^c
Kronik ilaç kullanımı	12,3 (93)	15,6 (118)	0,062 ^c
Önceki KOH sayısı 1	73,8 (559)	62,8 (475)	< 0,001 ^a
Önceki KOH sayısı ≥2	26,2 (198)	37,2 (281)	< 0,001 ^a
Önceki ET Sayısı 0	81,9 (620)	71,6 (541)	
Önceki ET Sayısı 1	14,4 (109)	15,9 (120)	< 0,001 ^a
Önceki ET Sayısı ≥2	3,7 (28)	12,6 (95)	

a: İlişkisiz örneklem t-testi

b: Mann-Whitney U testi

c: Pearson Ki-Kare

*Kronik hastalıklar: Ailevi Akdeniz ateşi, Astım, Behçet hastalığı, Diyabetes Mellitus, Endometriozis, gasroenterolojik hastalıklar, Hipertansiyon, hipofiz bezi hastalıkları, karaciğer

hastalıkları, kardiyak hastalıklar, malignite, psikiyatrik hastalıklar, renal hastalıklar, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eriematozus, Talasemi, tiroid hastalıkları, Vajinismus.

GnRH antagonisti kullanılan hastaların ($32,6 \pm 5,6$) MPA grubuna ($33,9 \pm 5,6$) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha genç olduğu saptandı ($p < 0,001$). Buna karşın hastaların boy, kilo ve BMI ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Hastaların menstrüasyon düzeni karşılaştırıldığında, GnRH antagonist grubundaki hastaların ($33,4 \pm 13,6$) MPA grubuna göre ($32,6 \pm 13,8$) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha geç menstrüasyon gördükleri bulundu ($p < 0,001$). MPA ve GnRH antagonist grubundaki hastaların evlilik sürelerinin ortalamaları benzer bulundu ($p = 0,170$). Buna karşın, MPA grubundaki hastaların infertilite süresinin ($3,4 \pm 3,0$), GnRH antagonist grubuna göre ($4,1 \pm 3,5$) daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,001$). Gruplar arasında hastaların ($p = 0,709$) veya eşlerinin ($p = 0,171$) sigara içme sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde çiftlerin herhangi birisinin sigara içmesi halinde günlük tüketilen sigara adeti gruplar arasında benzerdi ($p > 0,05$). MPA ve GnRH antagonist grupları arasında kronik hastalık ($p = 0,394$), ve kronik ilaç kullanımı ($p = 0,062$) sıklıkları arasında anlamlı fark bulunmadı. Buna karşın MPA grubundaki hastalarda geçirilmiş batin cerrahisi öyküsünün GnRH antagonist grubuna göre daha sık olduğu saptandı ($p = 0,024$).

GnRH antagonisti kullanılan grupta MPA grubuna göre ilk kez KOH yapılma sıklığının daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,001$). Buna karşın, hem MPA (%62,8) hem de GnRH antagonist grubundaki hastaların çoğunluğuna (%73,8) ilk kez KOH yapıldığı görüldü. Bununla uyumlu şekilde, MPA grubunda iki veya daha fazla KOH yapılan hastaların oranının (%37,2), GnRH antagonist grubuna göre (%26,2) daha yüksek olduğu bulundu. Benzer şekilde, GnRH antagonisti kullanılan grupta MPA grubuna göre ilk kez ET yapılma sıklığının daha fazla olduğu saptandı ($p < 0,001$). Hem MPA (%71,6) hem de GnRH antagonist grubundaki hastaların çoğuna daha önce (%81,9) ET yapılmadığı görüldü. MPA grubundaki hastalarda sırasıyla bir kez ET yapılanların %15,9 ve iki veya daha fazla sefer ET yapılanların ise %12,6 olduğu bulundu. GnRH antagonist grubunda ise bir kez ET yapılanlar %14,4 iken iki veya daha fazla ET yapılanlar %3,7 idi.

Hastaların infertilite etyolojilerinin sıklıkları Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2. MPA ve GnRH antagonist gruplarının infertilite etyolojilerinin incelenmesi.

İnfertilite etiyolojisi	GnRH Antagonist Grubu (GnRH Antagonist; n=757)	MPA Grubu (MPA; n=756)	p değeri
Açıklanamayan infertilite	24 (182)	22,2 (168)	< 0,15 ^a
Erkek faktör	19,4 (147)	18,6 (141)	
Azalmış over rezervi	33,8 (256)	33,5 (254)	
Tubal faktör	14 (106)	15,2 (115)	
Endometriozis	3,7 (28)	4,5 (34)	
Anovulatuvar	5 (38)	5,7 (44)	

a: Pearson Ki-Kare

MPA ve GnRH antagonist grubunda yer alan hastaların infertilite etiyolojisi arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,015$). Hem MPA (%33,5) hem de GnRH antagonist grubundaki hastalarda çoğunlukla (%33,8) azalmış over rezervi görülmüştür. MPA grubundaki hastalarda azalmış over rezervinden sonra sırasıyla açıklanamayan infertilite (%22,2), erkek faktör (%18,6), tubal faktör (%15,2), anovulasyon (%5,7), endometriozis (%4,5) gelmektedir. GnRH antagonist grubunda da ise azalmış over rezervinden sonra sırasıyla açıklanamayan infertilite (%24), erkek faktör (%19,4), tubal faktör (%14), anovulatuvar (%5) ve endometriozis (%3,7) gelmektedir.

Tablo 4.3. MPA ve GnRH antagonist grupları arasında gravida, parite, abortus ve ektopik gebelik sıklıklarının karşılaştırılması.

		GnRH Grubu	Antagonist (GnRH Antagonist; n=757)	MPA (MPA; n=756)	Grubu	p değeri
Gravida		0,49±0,96		0,52±1,01		0,747 ^a
	0	70,0 (530)		69,4 (525)		
	1	18,4 (139)		18,3 (138)		0,921 ^b
	≥2	11,6 (88)		12,3 (93)		
Parite		0,15±0,48		0,16±0,48		
	0	89,0 (674)		87,4 (661)		0,224 ^b
	1	8,3 (63)		10,7 (81)		
	2	1,6 (12)		0,8 (6)		
	≥3	1,1 (8)		1,1 (8)		
Abortus		0,23±0,56		0,28±0,70		
	0	82,8 (627)		81,5 (616)		0,692 ^b
	1	12,2 (92)		12,6 (95)		
	≥2	5,0 (38)		6,0 (45)		
D/C		0,03±0,25		0,04±0,24		
	0	97,2 (736)		96,7 (731)		0,546 ^b
	≥1	2,8 (21)		3,3 (25)		
Ektopik		0,08±0,32		0,04±0,23		
	0	93,7 (709)		95,9 (725)		0,050 ^b
	≥1	6,3 (48)		4,1 (31)		

a: Mann Whitney U-Testi

b: Pearson Ki-kare

Hastaların geçmiş gebelik öyküleri Tablo 4.3.'de gösterildi. MPA ve GnRH antagonist gruplarının gravida ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,747$). Benzer şekilde, her iki grupta hastaların gravidalarının benzer olduğu bulundu ($p=0,921$). Buna göre, hem MPA (%69,4) hem de GnRH antagonist grubundaki hastaların (%70,0) çoğunun hiç gebe kalmadıkları ve dolayısıyla primer infertil olduğu saptandı. Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist grubundaki hastaların parite ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,224$). Hem MPA (%87,4) hem de GnRH antagonist (%89,4) grubundaki hastaların önemli kısmının paritelerinin sıfır olduğu görüldü. MPA grubundaki hastalarda paritesi bir olanlar %10,7, iki olanlar %0,8, üç veya daha fazla olanlar ise %1,1 idi. GnRH antagonist grubunda ise paritesi bir olanlar %8,3, iki olanlar %1,6, üç veya daha fazla olanlar ise %1,1 idi. MPA ve GnRH

antagonist grubundaki hastaların abortus ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,692$). Hem MPA (%81,5) hem de GnRH antagonist grubundaki hastaların çoğunun (%82,8) hiç abortusları sırasıyla bir kez abortusu olanlar %12,6 ve iki veya daha fazla olanlar ise %6,0 idi. Ayrıca, GnRH antagonist grubunda hastaların %12,2'sinde bir abortus ve %5,0'ında iki veya daha fazla abortus saptandı. MPA ve GnRH antagonist gruplarındaki hastaların dilatasyon küretaj (D/C) öyküleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,546$). Son olarak, GnRH antagonist grubundaki hastalarda ektopik gebelik öyküsünün bulunma sıklığı %6,3 iken MPA grubunda %4,1 idi ($p=0,05$).

Hastaların total progresif motil sperm sayıları (TPSS), AFC, bazal E2, FSH ve düzeyleri, kullanılan günlük FSH dozları, stimülasyon süreleri, toplam kullanılan FSH dozları, stimülasyon süresince ölçülen minimum ve maksimum LH seviyeleri, tetikleme günü ölçülen E2, LH ve progesteron düzeyleri, elde edilen toplam oosit, MII oosit ve 2 pronükleus (2PN) sayıları ile toplam embriyo sayı ve kaliteleri ait veriler Tablo 4.4.'te gösterildi.

Tablo 4.4. GnRH antagonisti ve MPA kullanılan hastaların bazal hormonal değerleri ve KOH sonuçları.

Değişkenler	GnRH Antagonist (n=757)	MPA (n=756)	p değeri
TPSS (ort±SD)	46,59±60,7	25,11±39,0	< 0,001
AFC (ort±SD)	11,97±10,8	10,72±8,6	0,007 ^a
Bazal E2 (ort±SD)	60,12±51,0	68,88±81,4	0,850 ^a
Bazal LH (ort±SD)	5,16±3,8	5,84±5,0	0,012 ^a
Bazal FSH (ort±SD)	7,97±5,2	8,40±5,9	0,605 ^a
FSH başlangıç dozu (gün) (ort±SD)	208,6±61,0	276,5±44,9	< 0,001
Stimülasyon süresi (ort±SD)	9,5±2,2	9,1±2,0	< 0,001
Toplam FSH dozu (ort±SD)	3009,6±1356,6	2685,8±852,7	0,001 ^a
Gonadotropin Türü	HMG	HMG	
	Rec. FSH	Rec. FSH	
	Rec. FSH + HMG	Rec. FSH + HMG	
	28,8 (218)	11,1 (84)	
	4,1 (31)	77,6 (587)	
	67,1 (508)	11,2 (85)	< 0,001
Minimum LH (ort±SD)	1,6±1,6	4,3±3,2	< 0,001
Maksimum LH (ort±SD)	5,4±3,9	8,1±8,7	< 0,001
hCG günü E2 (ort±SD)	2183,5±5592,3	2516,1±2069,2	< 0,001
hCG günü LH (ort±SD)	3,1±6,4	6,1±10,1	< 0,001
hCG günü progesteron (ort±SD)	0,8±0,5	0,9±1,4	0,397 ^a
Tetikleme Tipi	hCG	hCG	
	GnRH agonistx2	GnRH agonistx2	
	hCG+GnRH agonist	hCG+GnRH agonist	
	3,2 (24)	1,6 (12)	
	4,2 (32)	12,2 (92)	< 0,001
	92,6 (701)	86,2 (652)	
Toplam oosit sayısı (ort±SD)	10,2±7,9	9,3±8,1	0,004 ^a
MII oosit sayısı (ort±SD)	7,1±6,0	6,9±6,2	0,218 ^a
2PN sayısı (ort±SD)	3,5±3,5	3,2±3,2	0,289 ^a
Total fertilizasyon başarısızlığı	31,6 (239)	25,7 (195)	< 0,001
Toplam embriyo sayısı (ort±SD)	1,2±1,2	1,3±1,3	0,765 ^a
Embriyo kalitesi yüksek	32,4 (245)	39,5 (298)	< 0,001
Embriyo kalitesi düşük	39,9 (302)	28,8 (218)	< 0,001

a: Mann Whitney U-Testi

b: Pearson Ki-kare

GnRH antagonist grubundaki hastalarda TPSS ortalamalarının ($46,5 \pm 60,7$ milyon) MPA grubuna ($25,1 \pm 39,0$ milyon) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulundu ($p < 0,001$). Benzer şekilde GnRH antagonist grubunda total AFC ortalamasının ($11,9 \pm 10,8$) MPA grubuna ($10,7 \pm 8,6$) göre daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,007$). MPA ve GnRH antagonist grupları arasında bazal E2 ($p = 0,850$) ve FSH ($p = 0,605$) değerleri benzer bulundu. Buna karşın, MPA grubundaki hastaların bazal LH ortalamasının ($5,8 \pm 5,0$ IU/L), GnRH antagonist grubuna göre ($5,1 \pm 3,8$ IU/L) daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,012$).

MPA grubundaki hastaların günlük FSH dozu ortalamasının ($276,5 \pm 44,9$ IU), GnRH antagonist grubuna göre ($208,6 \pm 61,0$ IU) daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0,001$). Buna karşın, MPA grubunda ($9,1 \pm 2,0$ gün) ovaryan stimülasyon süresinin GnRH antagonist ($9,5 \pm 2,2$ gün) grubuna göre daha kısa olduğu saptandı ($p < 0,001$). Benzer şekilde, MPA grubundaki hastaların toplam FSH dozu ortalamasının ($2685,8 \pm 852,7$ IU), GnRH antagonist grubundakilerden ($3009,6 \pm 1356,6$ IU) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu bulundu ($p < 0,001$).

MPA ve GnRH antagonist grubunda yer alan hastalarda kullanılan gonadotropin türleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). MPA grubundaki hastaların çoğunda tek başına hMG kullanıldığı (%77,6), buna karşın GnRH antagonist grubundaki hastalarda ise (%67,1) Recombinant FSH ile birlikte hMG'nin kullanıldığı görüldü. MPA grubundaki diğer hastalarda sırasıyla %11,2'sine Recombinant FSH ile birlikte hMG ve %11,1'ine tek başına Recombinant FSH kullanıldı. GnRH antagonist grubunda ise hastaların %28,8'ine Recombinant FSH ve %4,1'ine hMG'nin kullanıldığı görüldü.

MPA grubundaki hastaların minimum LH ortalaması ($4,3 \pm 3,2$ IU/L), GnRH antagonist grubuna göre ($1,6 \pm 1,6$ IU/L) daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0,001$). Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist gruplarındaki hastaların siklus süresince ölçülen maksimum LH değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). MPA grubundaki hastaların maksimum LH ortalaması $8,1 \pm 8,7$ IU/L iken GnRH antagonist grubunda $5,4 \pm 3,9$ IU/L idi.

MPA ve GnRH antagonist grupları arasında uygulanan tetikleme tipinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Buna karşın, hem MPA (%86,2) hem de GnRH antagonist (%92,6) grubundaki hastaların çoğunluğuna hCG ile birlikte GnRH agonisti uygulandığı görüldü. MPA grubundaki hastalarda, GnRH antagonist grubuna göre tek başına gonapeptyl uygulamasının daha sık olduğu gözlemlendi (%12,2'ye karşılık %4,2).

MPA grubundaki hastaların tetikleme günü E2 ortalamasının ($2516,1\pm2069,2$ pg/ml) GnRH antagonist grubuna göre ($2183,5\pm5592,3$ pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Benzer şekilde, MPA grubundaki hastaların tetikleme günü LH ortalamasının ($6,1\pm10,1$ IU/L), GnRH antagonist grubuna göre ($3,1\pm6,4$ IU/L) yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Buna karşın, gruplar arasında tetikleme günü ölçülen progesteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,397$).

MPA grubundaki hastalarda toplam elde edilen oosit sayısı ($9,3\pm8,1$), GnRH antagonist grubuna göre ($10,2\pm7,9$) daha düşük olduğu bulundu ($p=0,004$). Buna karşın grupların MII oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü ($p=0,218$). Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist gruplarındaki hastaların toplam 2PN ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,289$).

MPA grubunda toplam 756 hastadan 239 hastada siklus iptali yapıldı, 466 (%61,6) hastaya ET uygulandı. GnRH antagonist grubunda ise 757 hastadan 195 siklus iptali yapıldı, 535 (%70,6) hastaya ET uygulandı. MPA grubunda total fertilizasyon başarısızlığı %31,6 iken GnRH antagonist grubunda %27,7 bulundu. Dolayısıyla MPA kullanılan hastalarda total fertilizasyon başarısızlığı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0,001$). Çalışmamız yapıldığında esnada OPU yapılmış olup transfer bekleyen hastalar da bulunmaktadır.

Gelişen total embriyo sayısının gruplar arasında benzer olduğu bulundu ($p=0,765$). Buna karşın, GnRH antagonist ve MPA grupları arasında gelişen yüksek kalite embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi.

($p<0,001$). Buna göre, MPA grubundaki hastalarda gelişen yüksek kalite embriyo sayısı %39,5 iken GnRH antagonist grubunda %32,4 idi.

GnRH antagonist grubunda toplam 195 (%25,6) hastada MPA grubunda ise toplam 239 (%31,6) hastada farklı nedenlerle siklus iptalleri yapıldı. KOH ya da OPU işlemi sonrası siklus iptal nedenleri Tablo 4.5.'da verildi.

Tablo 4.5. KOH ya da OPU işlemi sonrası siklus iptalinin nedenleri.

Siklus iptal nedenleri	GnRH Antagonist (n=195)	MPA (n=239)	<i>p</i> değeri
OPU'da oosit elde edilememesi (n, %)	23 (11,8)	26 (10,9)	0,244 ^a
Anomalili oosit (n, %)	36 (18,5)	45 (18,8)	
Fertilizasyon başarısızlığı (n, %)	70 (35,9)	67 (28,0)	
Embriyo arresti (n, %)	66 (33,8)	101 (42,3)	

a: Pearson Ki-kare

MPA grubunda embriyo arrestine (%42,2), GnRH antagonist grubunda ise fertilizasyon başarısızlığına (%35,8), bağlı siklus iptalinin daha sık olduğu gözlemlendi. Buna karşın fertilizasyon başarısızlığı ve embriyo arresti sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Diğer siklus iptal nedenleri arasında GnRH antagonist grubunda; sırasıyla embriyo arresti (%33,8), anomalili oosit varlığı (%17,9), OPU'da oosit elde edilememesi (%11,7) bulundu. MPA grubunda diğer siklus iptal nedenleri ise; sırasıyla fertilizasyon başarısızlığına (%28), anomalili oosit varlığı (%18,9), OPU'da oosit elde edilememesi (%10,9) bulundu ($p=0,244$)

Elde edilen MII oosit sayılarının toplam oositlere oranları tablo 4.6'da gösterildi. MPA grubundaki hastalarda MII oosit sayılarının toplam oosit sayılarına oranının ($0,7\pm0,2$) GnRH antagonist grubuna göre ($0,6\pm0,2$) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulundu.

Tablo 4.6. GnRH antagonist ve MPA gruplarında MII oosit sayılarının elde edilen toplam oosit sayılarına oranı.

	GnRH Antagonist (n=757)	MPA (n=756)	<i>p</i> değeri
MII oosit / Toplam oosit (%) (ort±SD)	0,6±0,2	0,7±0,2	< 0,001 ^a

a: Mann Whitney U-Testi

Çalışmamızda erken LH artışı bazal LH değerlerinin, KOH siklusu esnasında 1,8 kat artması olarak tanımlandı. KOH sırasında ölçülen bazal LH değerinin 1,8 kat artması sıklığı Tablo 4.7’de gösterildi. MPA ve GnRH antagonist gruplarındaki hastaların erken LH artışı oluşma durumları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,708$). Hem MPA hem de GnRH antagonist grubundaki hastaların çoğunda erken LH artışı izlenmedi. MPA grubunda erken LH artışı izlenenlerin oranı (%19,3) GnRH antagonist grubundakilerin oranından (%20,1) daha düşük izlendi.

Hastaların maksimum LH değerleri incelendiğinde LH değerinin 10 IU/L üzerinde olma sıklığının MPA grubunda (%19,8) GnRH antagonist grubuna göre (%9,0) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Benzer şekilde hastaların maksimum LH değerleri incelendiğinde LH değerinin 15 IU/L üzerinde olma sıklığının MPA grubunda (%6,1) GnRH antagonist grubuna göre (%3,6) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p=0,022$). Buna karşın GnRH antagonisti (%2,2) ve MPA (%2,9) grupları arasında prematür ovulasyon sıklıklarının benzer olduğu saptandı ($p=0,415$).

Tablo 4.7. MPA ve GnRH antagonist grubunda ölçülen bazal LH değerinde 1,8 kat artış olan veya maksimum LH değerleri 10 IU/L ve 15 IU/L üzerinde olan siklusların incelenmesi.

	GnRH Antagonist (n=757)	MPA (n=756)	p değeri
KOH sırasında LH'nin 1,8 kat artması	20,1 (152)	19,3 (146)	0,708 ^a
KOH sırasında maksimum LH >10 IU/L (%n)	9,0 (68)	19,8 (150)	<0,001
KOH sırasında maksimum LH >15 IU/L (%n)	3,6 (27)	6,1 (46)	0,022 ^a
Prematür ovulasyon (%n)	2,2 (17)	2,9 (22)	0,415 ^a

a: Pearson Ki-kare

Tablo 4.8. Birinci ET'de her iki protokolün tedavi sonuçları.

		GnRH Antagonist (n=535)	MPA (n=466)	p değeri
Total Freeze	Yok	60,1 (322)	0 (0)	< 0,001 ^a
	Var	39,9 (213)	100 (466)	
Taze ET	Yok	60,1 (322)	0 (0)	< 0,001 ^a
	Var	39,9 (213)	100 (466)	
Birinci Embriyonun Kalitesi	Yüksek kalite	44,1 (236)	59,4 (277)	< 0,001 ^a
	Düşük kalite	55,9 (299)	40,6 (189)	
İkinci Embriyonun Kalitesi	Yüksek kalite	23,5 (27)	11,1 (7)	0,045 ^a
	Düşük kalite	76,5 (88)	88,9 (56)	
Tek ya da çift ET	Tek ET	90,1 (420)	86,4 (403)	
	Çift ET	21,4 (115)	13,5 (63)	0,006 ^a
Transfer edilen embriyonun gelişim aşaması	3. gün	4,3 (232)	15,9 (74)	< 0,001 ^a
	5. gün	56,7 (303)	84,1 (392)	
PozitifhCG	Yok	60,8 (325)	55,8 (260)	0,104 ^a
	Var	39,2 (210)	44,2 (206)	
Biyokimyasal gebelik kaybı	Yok	91,2 (488)	91,2 (425)	0,713 ^a
	Var	8,8 (47)	8,7 (41)	
Klinik gebelik	Yok	69,9 (374)	64,6 (301)	0,074 ^a
	Var	30,1 (161)	35,4 (165)	

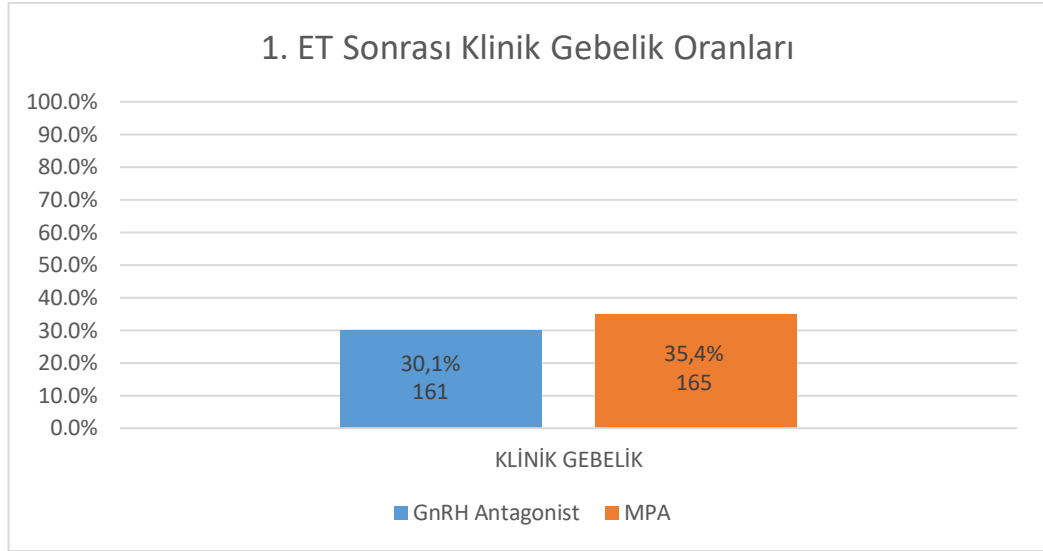
a: Pearson Ki-Kare

Transfer edilen embriyo sayısı, kaliteleri, gelişim aşamaları ve ilk ET sonrası gebelik sonuçları Tablo 4.8’de gösterildi.

MPA grubundaki hastaların hepsinde gelişen embriyoların tamamı dondurulurken (%100), GnRH antagonist grubundaki hastaların %39,8’inde total freeze uygulandı ($p<0,001$). Bununla uyumlu şekilde, MPA grubundaki hastaların hiçbirisine taze ET yapılmazken GnRH antagonist grubundaki hastaların %46,5’ine taze ET yapıldı ($p<0,001$).

Hastaların ilk ET’lerinde transfer edilen embriyoların kaliteleri karşılaştırıldığında, MPA grubundaki hastalarda birinci embriyonun yüksek kalitede olma oranının (%59,4), GnRH antagonist grubuna göre (%44,1) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Buna karşın, şayet hastalara iki ET yapıldı ise, MPA grubundaki hastalarda ET yapılan ikinci embriyonun yüksek kalitede olma oranının (%11,1), GnRH antagonist grubuna göre (%23,5) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu bulundu ($p=0,045$). Ayrıca, MPA grubundaki hastalarda (%87,3) GnRH antagonist grubuna göre (%80,9) daha sık oranda tek ET yapıldığı saptandı ($p=0,006$). MPA ve GnRH antagonist grubunda yer alan hastalarda transfer edilen embriyoları gelişim aşamaları (gün) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). MPA grubunda 5. gün ET sıklığı %84,1 iken GnRH antagonist grubunda %56,7 bulundu.

MPA grubundaki hastalarda ilk ET sonrası hCG pozitifliği %44,2 iken, GnRH antagonist grubunda %39,2 olduğu bulundu. Her ne kadar MPA grubunda hCG pozitifliği daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,104$). Ayrıca, her iki grup arasında biyokimyasal gebelik sayılarının benzer olduğu bulundu ($p=0,713$). Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist gruplarında ilk ET sonrası klinik gebelik oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,074$). MPA grubunda ilk ET sonrası klinik gebelik oranı %35,4 iken GnRH antagonist grubunda %30,1 olduğu bulundu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların ilk ET sonrası klinik gebelik oranları.

Tablo 4.9. MPA ve GnRH antagonist gruplarında ikinci kez ET (donmuş-çözülmüş) yapılan hastaların tedavi sonuçları.

			GnRH Antagonist (n=45)	MPA (n=51)	p değeri
Transfer edilen embriyo sayısı	Tek		80,0 (36)	78,4 (40)	0,850 ^a
	Çift		20,0 (9)	21,6 (11)	
1.Embriyonun Kalitesi	Yüksek kalite		64,4 (29)	66,7 (34)	0,819 ^a
	Düşük kalite		35,6 (16)	33,3 (17)	
Transfer edilen embriyonun gelişim aşaması (gün)	3.gün		35,6 (16)	7,8 (4)	0,001 ^a
	5.gün		64,4 (29)	92,2 (47)	
Pozitif hCG	Yok		55,5 (25)	52,9 (27)	0,797 ^b
	Var		44,5 (20)	47,1 (24)	
Biyokimyasal gebelik kaybı	Yok		86,7 (39)	84,4 (44)	0,774 ^a
	Var		13,3 (6)	15,6 (8)	
Klinik gebelik	Yok		69,6 (31)	68,6 (35)	0,978 ^a
	Var		31,1 (14)	31,4 (16)	

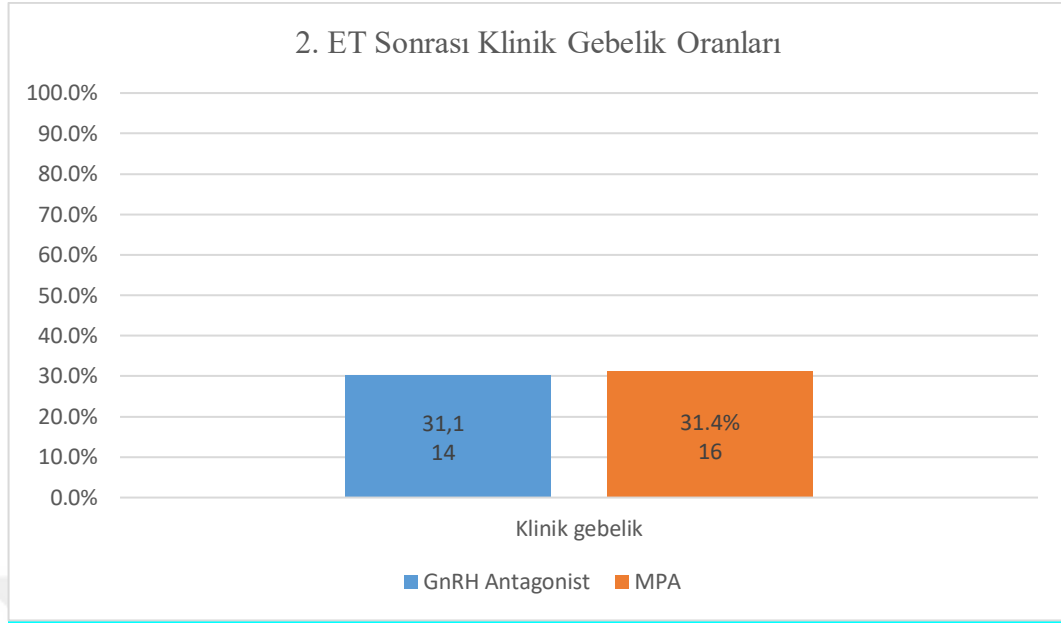
a: Pearson Ki-Kare

b: Fisher's Exact Test

MPA grubunda 51 (%6,7) ve GnRH antagonist grubunda 45 (%6) hastaya ilk ET sonrası ikinci ET uygulandı. Transfer edilen embriyo sayısı, kaliteleri, gelişim aşamaları ve gebelik sonuçları Tablo 4.9’da gösterildi.

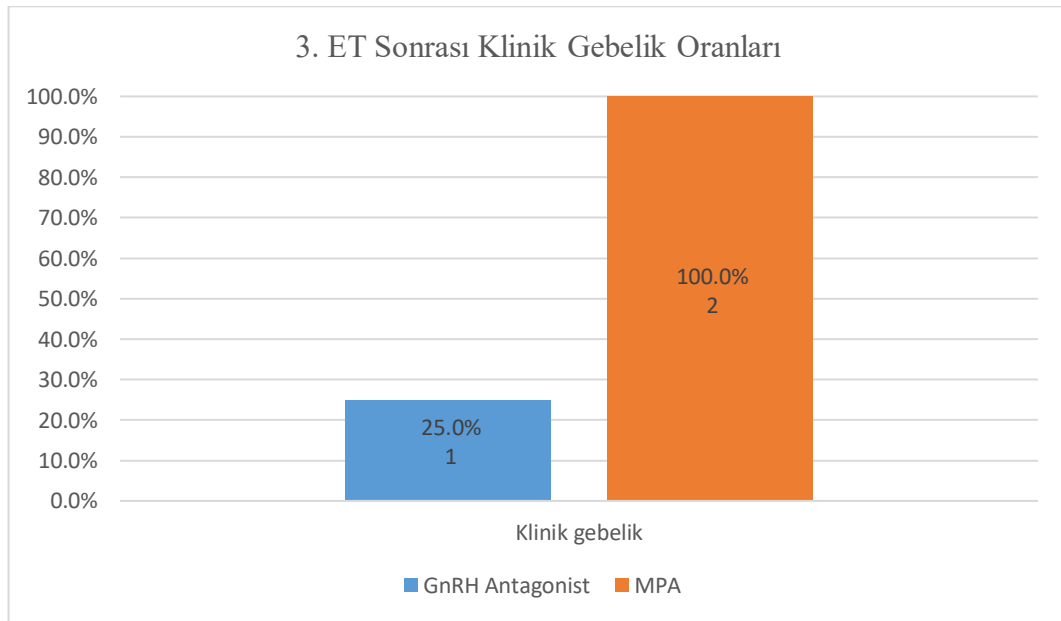
Hastaların ikinci ET’lerinde transfer edilen embriyoların kaliteleri karşılaştırıldığında, MPA ve GnRH antagonist grupları arasında embriyoların kaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,819$). Ayrıca, gruplar arasında tek ET oranları benzer bulundu ($p=0,850$). Buna karşın, iki ET yapılan olguların sayısının azlığı nedeniyle ikinci embriyoların kaliteleri değerlendirilemedi. MPA ve GnRH antagonist grubunda yer alan hastalarda transfer edilen embriyoları gelişim aşamaları (gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). MPA grubunda blastokist aşamasında ET sıklığı %92,2 iken GnRH antagonist grubunda %64,4 olduğu bulundu.

MPA grubundaki hastalarda ikinci ET sonrası hCG pozitifliği %47,1 iken, GnRH antagonist grubunda %44,5 olduğu bulundu. Her ne kadar MPA grubunda hCG pozitifliği daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,797$). Ayrıca, her iki grup arasında biyokimyasal gebelik sayılarının benzer olduğu bulundu ($p=0,774$). Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist gruplarında ilk ET sonrası klinik gebelik oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,978$). MPA grubunda ilk ET sonrası klinik gebelik oranı %31,4 iken GnRH antagonist grubunda %31,1 olduğu bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların ikinci ET sonrası klinik gebelik oranları.

MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların üçüncü ET sonrası elde edilen klinik gebelik oranları Şekil 4.3’de gösterildi. GnRH antagonist ve MPA gruplarında sadece 6 hastaya üçüncü sefer ET yapıldı. GnRH antagonist grubunda ET yapılan 4 hastanın 1’nde (%25), MPA grubunda ise ET yapılan 2 hastanın ikisinde de (%100) klinik gebelik elde edildi.



Şekil 4.3. MPA ve GnRH antagonist gruplarında hastaların üçüncü ET sonrası klinik gebelik oranları.

Toplam transfer başına kümülatif gebelik sonuçları Tablo 4.10'da yer almaktadır.

Tablo 4.10. MPA ve GnRH antagonist gruplarında toplam transfer başına kümülatif gebelik sonuçları.

Değişkenler		GnRH Grubu	Antagonist (GnRH Antagonist; n=584)	MPA Grubu (MPA; n=519)	p değeri
Pozitif hCG	Yok	60,3 (352)		55,3 (287)	0,102 ^a
	Var	39,7 (232)		44,7 (232)	
Biyokimyasal gebelik	Yok	90,8 (530)		90,6 (470)	0,919 ^a
	Var	9,2 (54)		9,4 (49)	
Klinik gebelik	Yok	69,9 (408)		64,7 (336)	0,077 ^a
	Var	30,1 (176)		35,3 (183)	

a: Pearson Ki-Kare

Tabloda verilen toplam transfer başına kümülatif gebelik sonuçları incelendiğinde MPA ve GnRH antagonist gruplarının total hCG pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,102$). MPA grubunda hCG pozitifliği %44,7 iken, GnRH antagonist grubunda %39,7 saptandı. MPA ve GnRH antagonist grupları arasında biyokimyasal gebelik sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,919$). MPA grubunda biyokimyasal gebelik kaybı %9,4 iken GnRH antagonist grubunda %9,2 idi. Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist gruplarının toplam transfer başına kümülatif klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,077$). MPA grubunda toplam transfer başına kümülatif klinik gebelik oranı %35,3 iken GnRH antagonist grubunda %30,1 olduğu saptandı.

Siklus başına kümülatif gebelik sonuçları Tablo 4.11'de yer almaktadır.

Tablo 4.11. MPA ve GnRH antagonist gruplarında başlanan siklus başına kümülatif gebelik sonuçları.

Değişkenler		GnRH Grubu	Antagonist (GnRH Antagonist; n=757)	MPA Grubu (MPA; n=756)	p değeri
Pozitif hCG	Yok	69,6 (527)		69,5 (525)	0,941 ^a
	Var	30,3 (230)		30,5 (231)	
Biyokimyasal gebelik	Yok	92,8 (703)		93,5 (707)	0,614 ^a
	Var	7,1 (54)		6,5 (49)	
Klinik gebelik	Yok	76,7 (581)		75,7 (574)	0,705 ^a
	Var	23,2 (176)		24,1 (182)	

a: Pearson Ki-Kare

MPA ve GnRH antagonist gruplarında tek siklustan elde edilen tüm embriyoların transferi sonrası kümülatif gebelik sonuçları Tablo 4.11’de gösterildi. MPA ve GnRH antagonist gruplarının total hCG pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,941$). MPA grubunda hCG pozitifliği %30,5 iken, GnRH antagonist grubunda %30,3 saptandı. MPA ve GnRH antagonist grupları arasında biyokimyasal gebelik oranları benzer bulundu ($p=0,614$). MPA grubunda biyokimyasal gebelik kaybı %6,5 iken GnRH antagonist grubunda %7,1 idi. Benzer şekilde, MPA ve GnRH antagonist gruplarının kümülatif klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,705$). MPA grubunda kümülatif klinik gebelik oranı %24,1 iken GnRH antagonist grubunda %23,2 olduğu saptandı.

Hastaların yaşları, infertilite süreleri, AFC, transfer edilen embriyo sayısı ve bulundukları KOH protokol gruplarının, başlanan siklus başına klinik gebelik yaşama durumunun anlamlı öngörücüsü olup olmaması lojistik regresyon analizi ile incelendi. Analiz öncesinde lojistik regresyon analizinin varsayımları test edildi ve hepsinin karşılandığı görüldü.

Lojistik regresyon analizi yapılan değişkenler Tablo 4.12’te yer almaktadır.

Tablo 4.12. Lojistik regresyon analizi yapılan değişkenler.

	Değişkenler	Puan	Sd	<i>p</i>
Adım 0	Yaş	76,141	1	0,000
	İnferilite Süresi	0,021	1	0,886
	AFC	38,372	1	0,000
	Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,141	1	0,285
	KOH Protokol	7,168	1	0,000
Hata (χ^2)		102,569	5	0,000

Tabloda bulgulara göre, değişkenlere ilişkin puan değerleri ve bu değerlerin anlamlılık düzeyleri yer almaktadır. Tüm değişkenlere ilişkin puan istatistiklerinden (yaş=76,141; AFC=38,372; KOH protokol=7,168; $p<0,05$) anlamlı olduğu, (infertilite süresi=0,021; transfer edilen embriyo sayısı=1,141; $p>0,05$) anlamlı olmadığı görüldü. Bu durumda yaş, AFC ve KOH protokolün modele dâhil edilmesinin sınıflamaya anlamlı katkı sağlayacağı, infertilite süresi ve transfer edilen embriyo sayısının ise anlamlı katkı sağlamayacağı görüldü. Buna göre bağımsız değişkenler bağımlı değişken olan klinik gebelik yaşama durumunun %14’ünü açıklamaktadır.

Amaçlanan modelin katsayıları Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Amaçlanan modelin katsayıları.

Adım	B	SE	Wald	sd	p	Exp(B)	%95 Güven Aralıkları
Yaş	-0,117	0,016	53,031	1	0,000	0,889	[0,862; 0,918]
İnferilite Süresi	0,009	0,023	0,169	1	0,681	1,009	[0,965; 1,056]
AFC	0,025	0,008	9,034	1	0,003	1,025	[1,009; 1,041]
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	0,527	0,213	6,134	1	0,013	1,693	[1,116; 2,568]
KOH Protokol	0,533	0,143	13,817	1	0,000	1,704	[1,286; 2,256]
Sabit	1,403	0,540	6,746	1	0,009	4,067	

Tabloda modele dâhil edilen bağımsız değişkenlere ilişkin B, Wald katsayıları, odds oranları ve güven aralıkları yer almaktadır. Sırasıyla yaş, KOH protokol, AFC ve embriyo transfer sayısı için Wald katsayıları anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Bu değişkenlerden yaş değişkeni için B katsayısının negatif olması, yaş azaldıkça klinik gebelik yaşama olasılığının arttığını göstermektedir. Yaşın bir birim azalması klinik gebelik yaşama olasılığını %11.1 artırmaktadır $[(1-0.889)*100]$. KOH protokol, AFC ve embriyo transfer sayısı için ise B katsayısı pozitif bulundu. MPA grubunda olmanın, AFC ve transfer edilen embriyo sayısındaki bir birimlik artışın klinik gebelik yaşama olasılığını sırasıyla %70,4, %2,5 ve %69,3 artırdığı sonucuna ulaşıldı.

5. TARTIŞMA

İVF/İCSİ tedavilerinde KOH sırasındaki erken LH dalgalanması önemli bir siklus iptal nedenidir. Menstrüel siklus sırasında, artan E2 konsantrasyonlarına yanıt olarak LH artışı gerçekleşmekte ve bu nedenle ovulasyon tetiklenmektedir. Dolayısıyla, KOH sırasında multifoliküler gelişim ve yüksek serum E2 seviyelerine bağlı olarak daha erken dönemde LH artışının gerçekleşmesi riski bulunmaktadır. Bu durum OPU işlemi öncesi erken ovulasyona neden olarak tedavi başarısını etkileyebilmektedir [95]. Erken LH dalgalanmasının oluşumunu engellemek amacıyla sıklıkla GnRH analogları (GnRH agonisti ya da GnRH antagonistleri) kullanılmaktadır [7]. Buna karşın, GnRH analoglarının artmış OHSS riski, yüksek maliyeti ve prosedür kompleksliği gibi dezavantajlar bulunmaktadır [8]. Bunların yanında günlük enjeksiyonlar gerektirmeleri nedeniyle hasta dostu tedaviler olmadıkları söylenebilir. Bu nedenlerle erken LH dalgalanmasını engellemeye yönelik yeni yöntem arayışları günümüzde halen devam etmektedir.

Mevcut literatürde, oral kontraseptiflerin içeriğinde bulunan progestinlerin LH artışlarını ve ovulasyonu etkili bir şekilde önlediğine dair hali hazırda güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle progestinlerin KOH sırasında geleneksel GnRH-analog tedavisine uygun bir alternatif olabilecekleri düşünülmüştür [9]. Donmuş-çözülmüş ET'nin yaygın olarak kullanılmadığı geçmiş yıllarda, progestinlerin endometrial reseptivite üzerinde olumsuz etkisinin olacağı bilindiği için taze ET planlanan hastalarda kullanımları düşünülmemiştir. Buna karşın embriyo vitrifikasyon teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde tüm dünyada üreme endokrinolojisiyle ilgilenen klinisyenler tarafından gittikçe artan oranlarda donmuş-çözülmüş ET'leri yapılmaktadır. Özellikle KOH sonrası yüksek sayıda foliküler gelişim olan olgularda taze yerine donmuş ET yapılmasının gebelik ve canlı doğum oranını arttırdığına yönelik veriler bulunmaktadır [10, 11]. Bununla beraber aşırı yanıt alınan olgularda tüm embriyoların dondurulması sayesinde hastalar için hayati risk oluşturabilecek OHSS'ndan da kaçınılabilir. Dolayısıyla, sentetik progestinler LH baskılamadaki etkinliklerine bağlı olarak İVF sikluslarında freeze-all yaklaşımıyla beraber erken LH dalgalanmasını engellemek için kullanılabilirler [12].

MPA, di-hidrogesteron ya da mikronize progesteron bu amaçla kullanılabilecek progestinlerden bazılarıdır. Merkezimizde prematür ovulasyonun baskılanması amacıyla MPA sıklıkla bir oral progestin olarak tercih edilmektedir. MPA, orta/güçlü progesteron etkisine rağmen daha az androjenik özelliğe sahiptir. Bunun yanında, endojen serum progesteron değerlerine etkisi de bulunmamaktadır [160]. MPA kullanılırken KOH sırasında endojen progesteron ölçümü yapılabilir ve bu sayede erken lüteinizasyonun saptanmasına olanak sağlanabilir. Bu nedenlerle İVF pratiğinde MPA kullanımı hekimler tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda 10 mg MPA'nın erken LH dalgalanması ve ovulasyonu engellemede etkin olduğu gösterilmiştir [161]. Ayrıca, güncel yapılan diğer bir çalışmada 4 mg ve 10 mg MPA'nın etkinlikleri karşılaştırılmış ve etkinliklerinin benzer olduğu bulunmuştur [162]. Progestinlerin GnRH antagonistlerine göre oral uygulanabilmeleri ve LH seviyeleri üzerinde daha fazla kontrol sağlamaları gibi avantajları bulunmaktadır [12]. Oral kullanılabilmeleri sayesinde günlük enjeksiyon gerektiren GnRH analoglarına göre hasta dostu bir tedavi seçeneği oldukları söylenebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında doz bağımlı olarak MPA'nın teratojenik ve toksik etkileri olabileceğine yönelik şüpheler bulunmasına karşın terapötik dozlara yanlılıkla maruziyetin aslında fetal yapısal kusur riski oluşturmadığı gösterilmiştir [163]. Ayrıca, progestinlerin kullanıldığı sikluslarda zorunlu olarak tüm embriyolar dondurulmakta ve en erken bir ay sonrasında transfer edilmektedir. Dolayısıyla donmuş-çözülmüş ET sikluslarında progestinlere fetal maruziyet söz konusu değildir.

Prematür LH artışının engellenmesi amacıyla MPA kullanılan sikluslarda stimülasyon sürelerinin ve buna bağlı toplam gonadotropin dozlarının artabileceğine yönelik literatürde veriler bulunmaktadır [11]. Bu çalışmalarda hem KOH sırasında hem de tetikleme günü serum LH seviyelerinin progestinlerin kullanıldığı sikluslarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, tetikleme günü serum E2 seviyelerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar tarafından LH ve E2 seviyelerindeki düşme progestinlerin daha belirgin şekilde endojen gonadotropinleri baskılamasına bağlanmıştır. Ancak literatürdeki çalışmalarda kullanılan progestinlerin tipi ve dozlarının farklılık gösterdiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda MPA 10mg dozunda kullanılmıştır. Mevcut

literatürün aksine, MPA kullanılan hastalarda hem stimülasyon süresince hem de tetikleme günü LH seviyelerinin daha yüksek olduğu bulundu. Bununla beraber, MPA kullanılan hastalarda daha yüksek günlük başlangıç FSH dozu kullanılmasına karşın stimülasyon sürelerinin daha kısa olmasına bağlı kullanılan toplam gonadotropin dozunun daha düşük olduğu saptandı. Bu durum merkezimizde çoğunlukla MPA ile eş zamanlı olarak klomifen sitratın da kullanılmış olmasına bağlı olabilir. Dolayısıyla klomifen sitrat hipofiz kaynaklı endojen gonadotropin artışına neden olmuş olabilir. Sonuç olarak progestinlere bağlı hipofiz kaynaklı endojen gonadotropinlerdeki baskılanmanın klomifen sitratın uyarıcı etkisiyle karşılanmış olması olasıdır. MPA'nın klomifen sitrat ile kombine kullanılması sayesinde hem KOH'da tedavi maliyetinin düşmesi hem de hastaların daha kısa süre tedavi alması sağlanabilir [164].

GnRH analoglarının oral progestinlere göre birim maliyetlerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. KOH sırasında ortalama olarak 6 gün süresince GnRH antagonistleri kullanılmaktadır. Prematür ovulasyonun engellenmesi amacıyla progestinlerin tercih edilmesi ile tedavi maliyetlerinde önemli bir azalma sağlanacaktır. Buna karşın, progestinlerin kullanıldığı siklularda zorunlu olarak tüm embriyoların dondurulması ihtiyacının bulunması ve belirtilen işlemlerin hali hazırda önemli bir maliyetinin bulunması nedeniyle maliyet etkin olup olmadıkları konusu halen açık değildir. Yapılan son çalışmalarda “freeze-all” yaklaşımı ile gebelik oranlarında yaklaşık %6-11 arasında artış olması halinde maliyet olarak etkinliğin sağlanabileceği belirtilmektedir [165]. Buna karşın ülkeler arasında hem ilaç hem de İVF tedavi maliyetlerinde farklılıklar bulunduğundan, ülkemiz şartlarında da maliyet etkinlik çalışmalarının yapılmasına halen ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak hali hazırda taze ET yapılmasının planlanmadığı hastalarda, GnRH analoglarının yerine progestinlerin kullanılması uygun bir yaklaşım olabilir.

Progestinlerin kullanıldığı siklularda oosit ve buna bağlı embriyo kalitelerinin olumsuz etkilenebileceğine yönelik kaygılar bulunmaktadır [166]. Buna karşın, son çalışmalarda MPA kullanımının oosit kalitesine, fertilizasyona ve embriyo gelişim oranlarına olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir [12]. Çalışmamızda MPA kullanılan hastalarda GnRH antagonist kullanılanlara göre elde edilen toplam oosit

sayısının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu. Ancak, MPA kullanılan hastaların antral folikül sayısı ortalamaları GnRH antagonist grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü. Dolayısıyla, tedavi başarısı açısından daha kötü prognoza sahip hastalar MPA grubunda yer almış olabilir. Buna karşın, elde edilen MII oosit sayıları gruplar arasında benzerdi. Bu bağlamda her ne kadar elde edilen oosit sayısı daha düşük olsa da, matür oosit sayısında farklılık saptanmadı. Dolayısıyla elde edilen oositlerin matürasyon yüzdelerinin MPA kullanılan hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, İCSİ işlemi sonrası fertilizasyon ve gelişen total embriyo sayıları gruplar arasında benzerdi. Gelişen embriyo sayısının yanında embriyo kalitelerinin gebelik oranlarını etkileyen en önemli parametrelerden bir tanesi olduğu bilinmektedir. Bu hususta embriyo morfolojisinin embriyoların öploid oranlarıyla orta seviyede bir korrelasyon gösterdiği bilinmektedir. Yüksek kaliteye sahip embriyoların öploid oranlarının da yüksek olması sayesinde sağlıklı canlı doğum oranları artabilir [167]. Çalışmamızda da gelişen yüksek kalite embriyo sayısının MPA kullanılan hastalarda daha yüksek olduğu bulundu. Sonuç olarak MPA kullanılan hastalarda oosit matürasyon oranı ve elde edilen matür oosit başına gelişen yüksek kalite embriyo sayıları daha yüksek olabilir. Bu nedenle MPA kullanımının elde edilen oositin kalitesine olumsuz bir etkisinin de olmadığı düşünüldü.

MPA kullanımının KOH sırasında embriyo gelişimini olumsuz yönde etkilemeden erken LH artışlarını etkili bir şekilde önleyebileceği gösterilmiştir [10, 12]. Buna karşın, literatürde yer alan çalışmalarda erken LH artışının tanımı konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Maksimum LH seviyesinin siklus süresince 10 mIU/mL veya 15 mIU/mL'nin üzerinde olması ya da bazal seviyeye göre 1,8 katlık artışın bulunması literatürde yer alan farklı çalışmalarda LH artışı olarak kabul edilmiştir [11]. Çalışmamızda da literatürdeki LH artışı tanımlarının herbiri için ayrı bir analiz yapılmıştır. İlk olarak, erken LH artışı LH'nin bir önceki ölçümüne göre 1,8 kat artması olarak kabul edildiğinde, her iki grup arasında erken LH artışı görülme sıklıkları arasında anlamlı fark izlenmedi. Dolayısıyla, serum LH seviyesinin bir önceki ölçümüne göre 1,8 kat artması tanım olarak kabul edildiğinde, MPA'nın etkin bir şekilde prematür LH artışını engellediği saptandı. Ancak, en yüksek LH değerlerinin 15 mIU/mL ve üzerinde olması sıklığının MPA

kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bulundu. MPA grubunda en yüksek LH düzeyi 15 mIU/mL ve üzerinde olanların sıklığı %6,1 iken GnRH antagonist grubunda %3,6 idi. Benzer şekilde, stimülasyon süresince en yüksek LH değerlerinin 10 mIU/mL ve üzerinde olması sıklığının MPA grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu. MPA grubunda en yüksek LH seviyesi 10 IU/L'in üzerinde olma sıklığı %19,8 iken GnRH antagonist grubunda %9 idi. Dolayısıyla, siklus süresince LH seviyesinin 10 mIU/mL veya 15 mIU/mL ve üzerinde olmasının erken LH artışı olarak kabul edilmesi durumunda, MPA'nın GnRH antagonistleri kadar etkin olmadığı düşünülebilir. Buna karşın KOH sırasında erken LH artışının değil prematür ovulasyonun engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda hem GnRH antagonisti hem de MPA kullanılan hastalarda benzer sıklıkta prematür ovulasyon izlendi (%2,2 vs. %2,9). Sonuç olarak, MPA kullanımıyla KOH sırasında daha yüksek LH seviyeleriyle karşılaşılıyor olsa da hem MPA hem de GnRH antagonistleriyle benzer etkinlikte prematür ovulasyon engellenebilmektedir.

Çalışmamızda MPA grubunda hastaların %61,6'sına GnRH antagonist grubunda ise %70,6'sına en az bir sefer ET'i yapıldı. Dolayısıyla hastaların yaklaşık üçte birlik bir kısmında transfer edilecek embriyo gelişimi olmaması nedeniyle ET yapılamayarak hastaların tedavileri iptal edildi. Siklus iptal nedenleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, MPA grubundaki hastalarda GnRH antagonist grubuna göre fertilizasyon başarısızlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. İCSI işlemi yapılan matür oosit başına fertilizasyon yüzdeleri gruplar arasında benzerdi. Ayrıca fertilizasyon oranları benzer olmasına karşın fertilize oositlerden gelişen embriyolarda gelişimin durması sıklığı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da MPA kullanılan hastalarda daha yüksekti. Ancak Akdeniz Üniversitesi Tüp Bebek merkezinde ağırlıklı olarak MPA'nın kullanıldığı dönemde blastokist aşamasındaki ET'leri yapılmaktaydı. Gelişimlerinin 2-3. günündeki klivaj aşamasındaki embriyoların ancak yarısının 5 ya da 6. günde blastokist aşamasına ulaşabildikleri bilinmektedir. Bu nedenle, MPA kullanılan hastalarda embriyo arresti sıklığının artmış olmasının aslında belirtilen dönem içerisinde blastokist kültürünün daha sıklıkla uygulanmış olmasına bağlı olabileceği ön planda düşünüldü.

Progestinlerin endometrial reseptivite üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir [168]. Bu nedenle, çalışmamızda MPA kullanılan hastaların hiçbirinde taze ET yapılmadı ve gelişen tüm embriyolar donduruldu. Buna karşın GnRH antagonistlerinin kullanıldığı hastalarda hem taze hem de donmuş ET'leri yapılabilir. KOH sırasında yüksek yanıt görülen, OHSS riski bulunan, tetikleme günü progesteron seviyeleri yüksek saptanan, stimülasyon sırasında implantasyonu engelleyebilecek endometrial polip ya da myoma uteri benzeri patolojiler ya da tubal kaynaklı hidrosalpinks saptanan hastalarda ET'leri yapılmayarak gelişen embriyoların tümü dondurulabilir. Bununla uyumlu şekilde, çalışmamızda yer alan GnRH antagonistlerinin kullanıldığı hastaların %39,8'inde total freeze uygulandı.

MPA ve GnRH antagonist kullanılan hastalarda transfer edilen embriyoların gelişim aşamaları karşılaştırıldığında, MPA grubunda daha sık olarak 5 veya 6. günde blastokist aşamasındaki embriyoların transferlerinin yapılmış olduğu görüldü. Akdeniz Üniversitesi Tüp Bebek Merkezindeki dönemsel olarak klinik uygulamada oluşabilecek farklılıklara bağlı embriyoların gelişim aşamalarının farklılık gösterebileceği ön planda düşünüldü. Çalışmamızın retrospektif bir dizayna sahip olması belirtilen duruma neden olmuş olabilir. Ayrıca, COVID-19 pandemisine bağlı taze embriyo transferlerinin dünya genelinde tercih edilmemesi ve özellikle 2022 yılından itibaren ülke genelinde GnRH antagonistleri ile ilişkili tedarik problemleri nedeniyle sıklıkla MPA içeren protokoller çalışmamızın ikinci yarısında kullanılmıştır. Bununla uyumlu şekilde, MPA içeren KOH protokollerinin kullanıldığı hastalarda donmuş-çözülmüş ET'leri yapılmıştır. Klinisyenler arasında halen bir görüş birliği bulunmasa da, klivaj yerine blastokist aşamasındaki embriyoların transferi ile ET başına gebelik oranlarının arttığı ve gereksiz ET'lerden kaçınılabileceği bilinmektedir. Bu bağlamda Akdeniz Üniversitesi Tüp Bebek Merkezinde çalışan klinisyenler tarafından da son yıllarda blastokist aşamasındaki ET'lerinin yapılması tercih edilmiştir.

Çoğul gebelik oranlarının azaltılması amacıyla "06 Mart 2010" tarihinde Resmi Gazete'de "Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik" yayınlanmıştır [169]. Merkezimizde, bu yönetmelikle uyumlu şekilde, 35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamalarda tek

embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki ET yapılmaktadır. Ayrıca, MPA kullanılan hastalarda yönetmeliğe göre çift ET yapılabilse dahi sıklıkla tek ET yapıldığı saptandı. Bu durum son dönemde merkezimizde çoğul gebeliklerden kaçınmak adına elektif tek ET uygulamasının daha yaygın olarak benimsenmesinin bir sonucu olabilir. Ayrıca MPA grubundaki hastalarda ilk ET’de transfer edilen embriyonun yüksek kalite olma oranı %59,4 iken GnRH antagonist grubundaki hastalarda bu oranın %44,1 idi. Bu durumun MPA kullanılan hastalarda daha yüksek sayıda ve daha yüksek kalitede embriyoların gelişmiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. MPA grubunda ilk ET sonrası klinik gebelik oranının (%35,4) GnRH antagonist grubuna göre (%30,1) daha yüksek olduğu bulundu. Her ne kadar belirtilen %5’lik fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MPA kullanımının embriyonun mevcut üreme potansiyeli üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermesi açısından önemli olabilir. Sonuç olarak GnRH antagonisti kullanılan hastalarda çift ET’leri daha sık uygulanmış olmasına karşın, MPA kullanılan hastalarda transfer edilen embriyoların blastokist aşamasında ve daha yüksek kalitede olmasına bağlı ET başına elde edilen klinik gebelik oranlarının istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha yüksek olduğu bulundu. Buna karşın hastalara yapılan ikinci ve üçüncü ET’leri sonrası klinik gebelik oranlarının benzer olduğu gözlemlendi.

Hastalara uygulanan tek bir KOH sonrası gelişen tüm embriyoların transferleriyle elde edilen kümülatif gebelik oranları, ET başına gebelik oranlarına göre, tedavinin başarısının değerlendirilmesi açısından daha uygun bir sonuç değişkeni olabilir [170]. Çalışmamızda her iki grupta hastalara yapılan tüm ET’ler sonrası kümülatif klinik gebelik oranları arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Ancak MPA grubundaki hastaların tedavilerinin daha yakın dönem içerisinde yapılmış olması nedeniyle, hali hazırda donmuş embriyoları bulunmasına karşın henüz ET için merkeze başvurmamış olma olasılığı halen bulunmaktadır. Buna karşın, MPA’nın GnRH antagonistleriyle karşılaştırıldığında en azından benzer kümülatif gebelik oranı sağladığı söylenebilir.

Çalışmamızın retrospektif bir dizayna sahip olması en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Bu bağlamda gruplar arasında hastaların bazal özellikleri ve İVF

tedavisi uygulamalarında farklılıklar bulunmaktadır. Özellikle MPA grubunda yer alan hastaların yaşlarının ileri ve AFC sayılarının daha düşük olduğu bulundu. Dolayısıyla MPA grubunda yer alan hastaların hali hazırda daha kötü prognoza sahip oldukları söylenebilir. Ayrıca MPA kullanılan hastalarda klivaj yerine blastokist aşamasındaki ve elektif tek ET'leri daha sıklıkla uygulanmıştır. Bu hususta hastaların bazal ya da tedavi özellikleri arasında farklılıkların bulunması gebelik sonuçlarının optimal değerlendirilmesine etki etmiş olabilir. Bu nedenle yaş, infertilite süresi, AFC, tek ya da çift ET yapılmış olması ve transfer edilen embriyonun gelişim aşaması gibi kafa karıştırıcı etkenlerin de aynı model içerisinde değerlendirildiği çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuç değişkeni olarak embriyo transfer başına değil KOH tedavisine başlanan hasta başına kümülatif gebelik oranı alındığında hastalara ait bazal özelliklerin eşleşmesi halinde MPA kullanılan hastalarda kümülatif klinik gebelik oranının daha yüksek olabileceği bulundu. Buna karşın, MPA kullanılan tedavi protokollerinde optimal dozların belirlenmesi, etkinlik-güvenliklerinin doğrulanması ve oosit gelişimi üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amacıyla prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına halen ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, KOH sırasında MPA kullanımıyla etkin bir şekilde prematür ovulasyonun engellenebilmektedir. MPA kullanılan hastaların KOH, embriyo gelişimi ve gebelik sonuçlarının GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslarla benzer olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, GnRH antagonistlerinin yerine MPA'nın kullanılması taze ET planlanmayan hastalar için etkin bir alternatif olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

MPA kullanılan hastalarda daha yüksek günlük başlangıç FSH dozu kullanılmasına karşın stimülasyon sürelerinin daha kısa olmasına bağlı kullanılan toplam gonadotropin dozunun daha düşük olduğu saptandı.

MPA kullanılan hastalarda hem stimülasyon süresince hem de tetikleme günü LH seviyelerinin daha yüksek olduğu bulundu. MPA kullanımıyla KOH sırasında daha yüksek LH seviyeleriyle karşılaşılıyor olsa da hem MPA hem de GnRH antagonistleriyle benzer etkinlikte prematür ovulasyon engellenebildi.

MPA grubundaki hastaların tetikleme günü E2 ortalamasının GnRH antagonist grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı. Buna karşın MPA grubundaki hastalarda toplam elde edilen oosit sayısı, GnRH antagonist grubuna göre daha düşük olduğu bulundu. Gruplar arasında MII oosit, feritilizasyon ve gelişen total embriyo sayıları arasında farklılık gözlenmedi. Ayrıca MPA kullanılan hastalarda oosit matürasyon oranı ve elde edilen MII oosit başına gelişen yüksek kalite embriyo sayılarının daha yüksek olduğu bulundu. Bu nedenle, MPA kullanımının elde edilen oositin kalitesine olumsuz bir etkisinin de olmadığı düşünüldü.

MPA ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı hastaların ilk, ikinci veya üçüncü transferlerinde yapılan ET başına klinik gebelik oranlarının benzer olduğu bulundu. Bununla uyumlu şekilde, yapılan tüm ET'ler sonrası tedaviye başlanan hasta başına kümülatif klinik gebelik oranlarında farklılık saptanmadı. Buna karşın, yaş, infertilite süresi, AFC, tek ya da çift ET yapılmış olması ve transfer edilen embriyonun gelişim aşaması gibi kafa karıştırıcı etkenlerin de aynı model içerisinde değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde, KOH tedavisine başlanan hasta başına kümülatif klinik gebelik oranının MPA kullanılan hastalarda daha yüksek olduğu bulundu.

Sonuç olarak, KOH sırasında MPA kullanımıyla etkin bir şekilde prematür ovulasyonun engellenebilmektedir. MPA kullanılan hastaların KOH, gelişen embriyo ve gebelik sonuçlarının GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslarla

benzer olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, KOH sırasında GnRH antagonistlerinin yerine MPA'ın kullanılması taze ET planlanmayan hastalar için etkin bir alternatif olabilir. MPA kullanılan tedavi protokollerinde optimal dozların belirlenmesi, etkinlik-güvenliklerinin doğrulanması ve oosit gelişimi üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amacıyla prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına halen ihtiyaç bulunmaktadır.



7. ÖZET

Amaç: İn vitro fertilizasyon (İVF) tedavisi sırasında erken luteinizan hormon (LH) dalgalanmasının engellenmesi amacıyla gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonistlerinin yerine medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanılmasının hastaların kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH), gelişen embriyo ve gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde Ekim 2018 - Nisan 2022 tarihleri arasında KOH uygulanan ve erken LH dalgalanmasının engellenmesi amacıyla GnRH antagonistleri ya da MPA kullanılan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 18.08.2021 tarihinde çalışma için onay alındı (KA EK-588). Hasta kayıtlarına merkeze ait elektronik veri tabanından ulaşılmasının ardından hastalara ait tedavi dosyaları üzerinden demografik veriler, infertilite etiyojileri, önceki tedavi sayıları, KOH tedavisine ait özellikler ve gebelik sonuçları elde edildi. Elde edilen kümülüs ooforus kompleks (COC) ve matür (MII) oosit sayıları, fertilizasyon oranları ve gelişen embriyo sayı ve kalitesine ait veriler ise elektronik veri tabanı üzerinden sağlandı.

Bulgular: Çalışmanın yürütüldüğü dönem içerisinde toplam 756 siklusta MPA ve 757 siklusta GnRH antagonistleri kullanıldı. MPA kullanılan hastaların GnRH antagonistleri kullanılanlara göre daha yaşlı ($33,9 \pm 5,6$ vs. $32,6 \pm 5,6$, $p < 0,001$), infertilite sürelerinin ($4,1 \pm 3,5$ vs. $3,4 \pm 3,0$ yıl, $p < 0,001$) daha kısa ve antral folikül sayısı (AFC) sayılarının ($10,7 \pm 8,6$ vs. $11,9 \pm 10,8$, $p = 0,007$) daha düşük olduğu saptandı. MPA kullanılan hastalarda daha yüksek günlük başlangıç folikül stimulan hormon (FSH) dozu kullanılmasına karşın ($276,5 \pm 44,9$ vs. $208,6 \pm 61,0$ IU, $p < 0,001$), stimülasyon sürelerinin daha kısa ($9,1 \pm 2,0$ vs. $9,5 \pm 2,2$ gün, $p < 0,001$) olmasına bağlı kullanılan toplam gonadotropin dozunun ($2685,8 \pm 852,7$ vs. $3009,6 \pm 1356,6$ IU, $p < 0,001$) daha düşük olduğu bulundu. Hem MPA (%2,9) hem de GnRH antagonistleriyle (%2,2) benzer etkinlikte prematür ovulasyon engellendi ($p = 0,415$). MPA grubundaki hastaların tetikleme günü estradiol (E2) ortalamasının ($2516,1 \pm 2069,2$ pg/ml) GnRH antagonist grubuna göre

(2183,5±5592,3 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Buna karşın MPA grubundaki hastalarda toplam elde edilen oosit sayısı (9,3±8.1), GnRH antagonist grubuna göre (10,2±7,9) daha düşük olduğu bulundu ($p=0,004$). Gruplar arasında MII oosit (6,9±6,2 vs. 7,1±6,0, $p=0,218$), feritilizasyon (3,2±3,2 vs. 3,5±3,5, $p=0,289$) ve gelişen total embriyo sayıları (1,3±1,3 vs. 1,2±1,2, $p=0,765$) arasında farklılık gözlenmedi. MPA kullanılan hastalarda oosit matürasyon oranı (0,7±0,2 vs. 0,6±0,2, $p<0,001$) ve elde edilen MII oosit başına gelişen yüksek kalite embriyo sayılarının (%39,5 vs. %32,4, $p<0,001$) daha yüksek olduğu bulundu. MPA ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı hastaların ilk transferlerinde yapılan ET başına klinik gebelik oranlarının benzer olduğu saptandı (%35,4 vs. %30,1, $p=0,074$). MPA ve GnRH antagonist gruplarının toplam transfer başına kümülatif klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (%35,3 vs. %30,1 $p=0,077$). Bununla uyumlu şekilde, yapılan tüm ET'ler sonrası tedaviye başlanan hasta başına kümülatif klinik gebelik oranlarında da farklılık gözlenmedi (24,1 vs. %23,2, $p=0,269$). Buna karşın, yaş, infertilite süresi, AFC, tek ya da çift ET yapılmış olması ve transfer edilen embriyonun gelişim aşaması gibi kafa karıştırıcı etkenlerin de aynı model içerisinde değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde, KOH tedavisine başlanan hasta başına kümülatif gebelik oranının MPA kullanılan hastalarda daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$, $\text{Exp}(B)=1,704$, %95 güven aralığı [1,286; 2,256]).

Sonuç: KOH sırasında MPA kullanımıyla etkin bir şekilde prematür ovulasyonun engellenebilmektedir. MPA kullanılan hastaların KOH, gelişen embriyo ve gebelik sonuçlarının GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslarla benzer olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, KOH sırasında GnRH antagonistlerinin yerine MPA'nın kullanılması taze ET planlanmayan hastalar için etkin bir alternatif olabilir.

Anahtar Sözcükler: ovaryan stimülasyon, erken lh dalgalanması, medroksiprogesteron asetat, gebelik sonuçları.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of Medroxyprogesterone Acetate (MPA) treatment in comparison to Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) antagonists for the prevention of premature luteinizing hormone (LH) surge during controlled ovarian hyperstimulation (KOH) in in vitro fertilization (IVF) treatment, and their impact on developing embryos and pregnancy outcomes.

Material and Methods: Data from 757 cycles using GnRH antagonists and 756 cycles using MPA were evaluated at Akdeniz University Faculty of Medicine Assisted Reproductive Treatment Center between October 2018 and April 2022. Patient records were obtained from the electronic database of the center and analyzed for demographic data, infertility etiologies, previous treatment, features of KOH treatment, and pregnancy results. The results for cumulus oophorus complex (COC) and metaphase 2 (MII) oocytes, fertilization rates, and developing embryo number and quality were provided through the electronic database.

Results: Patients using MPA were found to be significantly older (33.9 ± 5.6 vs. 32.6 ± 5.6 , $p < 0.001$) and had longer infertility periods (4.1 ± 3.5 vs. 3.4 ± 3.0 years, $p < 0.001$) with a lower number of antral follicles (AFC) (10.7 ± 8.6 vs. 11.9 ± 10.8 , $p = 0.007$) than those using GnRH antagonists. Despite higher daily starting follicle stimulating hormone (FSH) doses in the MPA group (276.5 ± 44.9 vs. 208.6 ± 61.0 IU, $p < 0.001$), the total gonadotropin dose used was lower (2685.8 ± 852.7 vs. 3009.6 ± 1356.6 IU, $p < 0.001$) due to shorter stimulation periods (9.1 ± 2.0 vs. 9.5 ± 2.2 days, $p < 0.001$). Both MPA (2.9%) and GnRH antagonists (2.2%) had similar effectiveness in preventing premature ovulation ($p = 0.415$). The average Estradiol (E2) level on trigger day in the MPA group (2516.1 ± 2069.2 pg/ml) was significantly higher than the GnRH antagonist group (2183.5 ± 5592.3 pg/ml), ($p < 0.001$). The total number of oocytes retrieved in the MPA group (9.3 ± 8.1) was lower than that in the GnRH antagonist group (10.2 ± 7.9), with a statistically significant difference ($p = 0.004$). However, there was no significant difference between the two groups in terms of the number of MII oocytes (6.9 ± 6.2 vs. 7.1 ± 6.0 ,

$p=0.218$), fertilization rates (3.2 ± 3.2 vs. 3.5 ± 3.5 , $p=0.289$), or the number of total developed embryos (1.3 ± 1.3 vs. 1.2 ± 1.2 , $p=0.765$). In contrast, the oocyte maturation rate (0.7 ± 0.2 vs. 0.6 ± 0.2 , $p<0.001$) and the percentage of high-quality embryos developed per MII oocyte (%39.5 vs. %32.4, $p<0.001$) were higher in patients treated with MPA. The clinical pregnancy rates per embryo transfer (ET) were similar in the first transfers of patients using MPA and GnRH antagonists (%35.4 vs. %30.1, $p=0.074$). There was no statistically significant difference between the cumulative clinical pregnancy rates per total transfer of the MPA and GnRH antagonist groups (35.3% vs. 30.1%, $p=0.077$). Similarly, no significant difference was observed in the cumulative clinical pregnancy rates per patient treated after all ETs (24.1% vs. 23.2%, $p=0.269$).

Furthermore, potential confounding factors such as age, duration of infertility, AFC, single or double ET, and the developmental stage of the transferred embryo were also evaluated using logistic regression analysis. The results revealed that the cumulative clinical pregnancy rate per patient initiated on KOH treatment was higher in patients using MPA ($p<0,05$, $\text{Exp(B)}=1,704$, %95 confidence interval: [1,286; 2,256]).

Conclusion: MPA was found to be effective in preventing premature ovulation during KOH treatment, and the developing embryo and pregnancy outcomes of patients using MPA were similar to those using GnRH antagonists. Therefore, the use of MPA instead of GnRH antagonists during KOH may be a viable alternative for patients not scheduled for fresh ET.

Keywords: ovarian stimulation, premature LH surge, medroxyprogesterone acetate, clinical pregnancy rates

9. KAYNAKLAR

1. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2020. 113(3): p. 533-535.
2. Sun, H., et al., Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)*, 2019. 11(23): p. 10952-10991.
3. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*, 2014. 101(3): p. 633-4.
4. Steptoe, P.C. and R.G. Edwards, Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 1978. 2(8085): p. 366.
5. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Sayfa 2889.
6. Garcia-Velasco, J.A., et al., Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). *Hum Reprod*, 2001. 16(12): p. 2533-9.
7. Macklon, N.S., et al., The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*, 2006. 27(2): p. 170-207.
8. Kahyaoğlu, S., B. Yılmaz, and A.Z. Işık, Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: A review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2017. 18(1): p. 48-55.
9. D'Arpe, S., et al., Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2016. 33(4): p. 436-448.
10. Giles, J., et al., Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*, 2021. 116(2): p. 404-412.
11. Ozgur, K., et al., Medroxyprogesterone acetate used in ovarian stimulation is associated with reduced mature oocyte retrieval and blastocyst development: a matched cohort study of 825 freeze-all IVF cycles. *J Assist Reprod Genet*, 2020. 37(9): p. 2337-2345.
12. Kuang, Y., et al., Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2015. 104(1): p. 62-70.e3.
13. Zegers-Hochschild, F., et al., The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*, 2017. 32(9): p. 1786-1801.
14. Thoma, M.E., et al., Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*, 2013. 99(5): p. 1324-1331.e1.
15. Hull, M.G., et al., Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6510): p. 1693-7.
16. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1992. 820: p. 1-111.

17. Legendre, G., et al., Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril*, 2014. 101(3): p. 608-14.
18. Mohiyiddeen, L., et al., Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(5): p. Cd003718.
19. Friedman, A., et al., A controlled trial of intrauterine insemination for cervical factor and male factor: a preliminary report. *Int J Fertil*, 1989. 34(3): p. 199-203.
20. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*, 2017. 108(3): p. 416-425.
21. Homer, H.A., T.C. Li, and I.D. Cooke, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*, 2000. 73(1): p. 1-14.
22. AlKudmani, B., et al., In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between Surgery and In Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018. 25(1): p. 99-104.
23. Tanahatog, S.J., P.G. Hompes, and C.B. Lambalk, Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod*, 2003. 18(1): p. 8-11.
24. Forti, G. and C. Krausz, Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(12): p. 4177-88.
25. Steinvil, A., et al., Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost*, 2012. 108(6): p. 1192-7.
26. Clementini, E., et al., Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 2005. 20(2): p. 437-42.
27. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 2008. 90(5 Suppl): p. S60.
28. Jungwirth, A., et al., European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*, 2012. 62(2): p. 324-32.
29. [Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction]. *Ann Ist Super Sanita*, 2001. 37(1): p. I-xii, 1-123.
30. Cooper, T.G., et al., World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*, 2010. 16(3): p. 231-45.
31. Younis, J.S., et al., Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2020. 26(6): p. 904-928.
32. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). sayfa 2564.
33. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2015. 103(3): p. e18-25.
34. Swart, P., et al., The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1995. 64(3): p. 486-91.
35. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2015. 103(3): p. e9-e17.

36. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Sayfa 2570.
37. Wathen, N.C., et al., Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. 288(6410): p. 7-9.
38. Nielsen, M.S., et al., Comparison of several one-step home urinary luteinizing hormone detection test kits to Ovunque. *Fertil Steril*, 2001. 76(2): p. 384-7.
39. Ecochard, R., et al., Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *Bjog*, 2001. 108(8): p. 822-9.
40. Noyes, R.W. and J.O. Haman, Accuracy of endometrial dating; correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses. *Fertil Steril*, 1953. 4(6): p. 504-17.
41. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(1): p. 268-273.
42. Jain, T., M.R. Soules, and J.A. Collins, Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril*, 2004. 82(1): p. 180-5.
43. Navot, D., Z. Rosenwaks, and E.J. Margalioth, Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*, 1987. 2(8560): p. 645-7.
44. Broekmans, F.J., et al., A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(6): p. 685-718.
45. Smotrich, D.B., et al., Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1995. 64(6): p. 1136-40.
46. Dewailly, D., et al., The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(3): p. 370-85.
47. Scheffer, G.J., et al., Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*, 1999. 72(5): p. 845-51.
48. Papaioannou, S., et al., Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *Bjog*, 2004. 111(12): p. 1313-21.
49. Soares, S.R., M.M. Barbosa dos Reis, and A.F. Camargos, Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*, 2000. 73(2): p. 406-11.
50. Heinonen, P.K., S. Saarikoski, and P. Pystynen, Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1982. 61(2): p. 157-62.
51. Pérez-Medina, T., et al., Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*, 2005. 20(6): p. 1632-5.
52. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2012. 98(6): p. 1400-6.
53. Abadia, L., et al., The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod*, 2017. 32(9): p. 1846-1854.

54. Wilcox, A.J., C.R. Weinberg, and D.D. Baird, Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*, 1995. 333(23): p. 1517-21.
55. Child-rearing ability and the provision of fertility services: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2013. 100(1): p. 50-3.
56. Jaques, A.M., et al., Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*, 2010. 94(7): p. 2674-9.
57. Martin, A.S., et al., Trends in Severe Maternal Morbidity After Assisted Reproductive Technology in the United States, 2008-2012. *Obstet Gynecol*, 2016. 127(1): p. 59-66.
58. Welmerink, D.B., et al., Infertility treatment use in relation to selected adverse birth outcomes. *Fertil Steril*, 2010. 94(7): p. 2580-6.
59. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 2012. 97(3): p. 539-45.
60. Serour, G.I., et al., Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril*, 1998. 70(4): p. 638-42.
61. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Sayfa 2891-2902.
62. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*, 2020. 113(2): p. 305-322.
63. Ingerslev, H.J., et al., A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod*, 2001. 16(4): p. 696-702.
64. Yeh, J.S., et al., Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*, 2014. 102(2): p. 399-404.
65. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Sayfa 2915.
66. Nargund, G., et al., Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod*, 2001. 16(2): p. 259-62.
67. Pelinck, M.J., et al., Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update*, 2002. 8(2): p. 129-39.
68. Dickey, R.P., et al., Future use of clomiphene in ovarian stimulation. A role for clomiphene in the 21st century? *Hum Reprod*, 1998. 13(9): p. 2361-2.
69. MacDougall, M.J., et al., Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*, 1994. 61(6): p. 1052-7.
70. Dor, J., et al., The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1992. 58(5): p. 986-90.
71. Janssens, R.M., et al., Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod*, 2000. 15(11): p. 2333-40.
72. El-Nemr, A., et al., Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002. 103(2): p. 140-5.
 73. Meldrum, D., GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv*, 1989. 44(5): p. 314-6.
 74. Ata, B. and T. Tulandi, Ultrasound automated volume calculation in reproduction and in pregnancy. *Fertil Steril*, 2011. 95(7): p. 2163-70.
 75. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Sayfa 2919.
 76. Padilla, S.L., et al., Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril*, 1996. 65(4): p. 796-9.
 77. Hugh S Taylor, L.P., Emre Seli, Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 2019, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Sayfa 2926.
 78. Surrey, E.S., et al., Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1998. 69(3): p. 419-24.
 79. Blockeel, C., et al., Administration of GnRH antagonists in case of elevated progesterone at initiation of the cycle: a prospective cohort study. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011. 12(3): p. 423-8.
 80. Reissmann, T., et al., Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod*, 1995. 10(8): p. 1974-81.
 81. Olivennes, F., et al., The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*, 2002. 8(3): p. 279-90.
 82. Albano, C., et al., Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod*, 2000. 15(3): p. 526-31.
 83. Toftager, M., et al., Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*, 2016. 31(6): p. 1253-64.
 84. Albano, C., et al., Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 1997. 67(5): p. 917-22.
 85. Ludwig, M., et al., Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod*, 2002. 17(11): p. 2842-5.
 86. Olivennes, F., et al., Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril*, 2000. 73(2): p. 314-20.

87. Fanchin, R., et al., Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertil Steril*, 2003. 79(2): p. 316-21.
88. Farquhar, C., et al., Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 5(5): p. Cd006109.
89. Aslan, K., et al., Scheduling GnRH antagonist cycles by a short course of oral estradiol administration during early follicular phase: a comparative study with non-scheduled cycles. *Gynecol Endocrinol*, 2015. 31(6): p. 465-8.
90. Itskovitz-Eldor, J., S. Kol, and B. Mannaerts, Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod*, 2000. 15(9): p. 1965-8.
91. Kolibianakis, E.M., et al., Relationship between LH and oestradiol in IVF cycles before GnRH antagonist initiation. *Reprod Biomed Online*, 2003. 7(2): p. 190-3.
92. Griesinger, G., et al., Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis. *Fertil Steril*, 2010. 94(6): p. 2382-4.
93. Ferraretti, A.P., et al., ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*, 2011. 26(7): p. 1616-24.
94. Pandian, Z., et al., Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. Cd004379.
95. Messinis, I.E., Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(5): p. 557-71.
96. Bosch, E., et al., Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 2003. 80(6): p. 1444-9.
97. Reichman, D.E., et al., Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 2014. 102(1): p. 99-102.
98. Richter, T.A., J.E. Robinson, and N.P. Evans, Progesterone blocks the estradiol-stimulated luteinizing hormone surge by disrupting activation in response to a stimulatory estradiol signal in the ewe. *Biol Reprod*, 2002. 67(1): p. 119-25.
99. Ata, B., et al., Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*, 2021. 27(1): p. 48-66.

100. Yu, S., et al., New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*, 2018. 33(2): p. 229-237.
101. Steven R. Bayer, M., The Boston IVF Handbook of Infertility, in *A Practical Guide for Practitioners Who Care for Infertile Couples*, M. Steven R. Bayer, Editor. 2018. p. 80.
102. Pacchiarotti, A., et al., Ovarian Stimulation Protocol in IVF: An Up-to-Date Review of the Literature. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016. 17(4): p. 303-15.
103. Alyasin, A., S. Mehdinejadani, and M. Ghasemi, GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed*, 2016. 14(9): p. 557-566.
104. Youssef, M.A., A.M. Abou-Setta, and W.S. Lam, Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4): p. Cd003719.
105. Ludwig, M., K.J. Doody, and K.M. Doody, Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril*, 2003. 79(5): p. 1051-9.
106. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(6): p. 2607-18.
107. Youssef, M.A., et al., Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): p. Cd008046.
108. Humaidan, P., E.G. Papanikolaou, and B.C. Tarlatzis, GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod*, 2009. 24(10): p. 2389-94.
109. Gibreel, A., A. Maheshwari, and S. Bhattacharya, Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. Cd008528.
110. Steward, R.G., et al., Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 2014. 101(4): p. 967-73.
111. Evers, J.L., et al., Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration. *Fertil Steril*, 1988. 49(2): p. 278-82.
112. Kroon, B., et al., Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(3): p. Cd008995.
113. Huang, Z., et al., Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4): p. Cd009391.
114. Paulson, R.J., et al., A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. *Fertil Steril*, 1992. 58(3): p. 551-5.

115. Gerkowicz, S.A., et al., Assisted reproductive technology with donor sperm: national trends and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 218(4): p. 421.e1-421.e10.
116. Molloy, D., et al., The predictive value of idiopathic failure to fertilize on the first in vitro fertilization attempt. *Fertil Steril*, 1991. 56(2): p. 285-9.
117. Palermo, G., et al., Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 1992. 340(8810): p. 17-8.
118. Nagy, Z., et al., Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 1995. 63(4): p. 808-15.
119. Clift, D. and M. Schuh, Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013. 14(9): p. 549-62.
120. Neuhausser, W.M., et al., Non-inferiority of cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in poor prognosis IVF patients (PRECiSE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Reprod Health*, 2020. 17(1): p. 16.
121. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril*, 2014. 102(2): p. 348-51.
122. Dahdouh, E.M., Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy: A Review of the Evidence. *Obstet Gynecol*, 2021. 137(3): p. 528-534.
123. Mastenbroek, S., et al., In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med*, 2007. 357(1): p. 9-17.
124. Kaser, D.J. and C. Racowsky, Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(5): p. 617-31.
125. De los Santos, M.J., et al., Revised guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod*, 2016. 31(4): p. 685-6.
126. Glujovsky, D., et al., Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. Cd006359.
127. Lensen, S.F., et al., Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 6(6): p. Cd009517.
128. van Hoogenhuijze, N.E., et al., Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*, 2019. 2019(1): p. hoy025.
129. van Hoogenhuijze, N.E., et al., Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod*, 2021. 36(1): p. 87-98.
130. Brown, J., S. Daya, and P. Matson, Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 12(12): p. Cd004378.
131. Cohen, Y., et al., Decreased pregnancy and live birth rates after vitrification of in vitro matured oocytes. *J Assist Reprod Genet*, 2018. 35(9): p. 1683-1689.
132. Ginström Ernstad, E., et al., Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214(3): p. 378.e1-378.e10.

133. Glujovsky, D., et al., Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(6): p. Cd002118.
134. Abou-Setta, A.M., et al., Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 2005. 20(11): p. 3114-21.
135. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2021. 116(3): p. 651-654.
136. Brown, J., et al., Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. Cd006107.
137. Abou-Setta, A.M., et al., Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(8): p. Cd006567.
138. Kyrrou, D., et al., Does cessation of progesterone supplementation during early pregnancy in patients treated with recFSH/GnRH antagonist affect ongoing pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2011. 26(5): p. 1020-4.
139. Zarutskie, P.W. and J.A. Phillips, A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*, 2009. 92(1): p. 163-9.
140. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 2008. 89(4): p. 789-92.
141. van der Linden, M., et al., Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): p. Cd009154.
142. Shi, W., et al., Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers. *Fertil Steril*, 2012. 97(6): p. 1338-42.
143. Maheshwari, A., E.A. Raja, and S. Bhattacharya, Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril*, 2016. 106(7): p. 1703-1708.
144. Roque, M., et al., Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2013. 99(1): p. 156-162.
145. Wennerholm, U.B., et al., Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod*, 2009. 24(9): p. 2158-72.
146. Aflatoonian, A., et al., Perinatal outcome in fresh versus frozen embryo transfer in ART cycles. *Int J Reprod Biomed*, 2016. 14(3): p. 167-72.
147. Corroenne, R., et al., Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle: transdermal versus vaginal estrogen. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 985.
148. Wong, K.M., et al., Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 3(3): p. Cd011184.

149. Korkmaz, C., et al., Investigation of transfer results of human embryos that were vitrified and thawed at the cleavage, morula and blastocyst stages. *Zygote*, 2020. 28(3): p. 191-195.
150. Shi, Y., et al., Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*, 2018. 378(2): p. 126-136.
151. Paulson, R.J., et al., In vitro fertilization in unstimulated cycles: a clinical trial using hCG for timing of follicle aspiration. *Obstet Gynecol*, 1990. 76(5 Pt 1): p. 788-91.
152. Kamath, M.S., et al., Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2018. 36(1): p. 94-101.
153. von Wolff, M., The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019. 33(1): p. 35-45.
154. Makrigiannakis, A., et al., The Role of HCG in Implantation: A Mini-Review of Molecular and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(6).
155. Matorras, R., et al., Human chorionic gonadotropin (hCG) plasma levels at oocyte retrieval and IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet*, 2012. 29(10): p. 1067-71.
156. Murugan, V.A., et al., Role of ultrasound in the evaluation of first-trimester pregnancies in the acute setting. *Ultrasonography*, 2020. 39(2): p. 178-189.
157. van der Linden, M., et al., Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(7): p. Cd009154.
158. Bashiri, A., K.I. Halper, and R. Orvieto, Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. 16(1): p. 121.
159. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*, 2011. 26(6): p. 1270-83.
160. Sitruk-Ware, R., A. Nath, and D.R. Mishell, Jr., Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 2013. 87(3): p. 319-30.
161. Wikström, A., B. Green, and E.D. Johansson, The plasma concentration of medroxyprogesterone acetate and ovarian function during treatment with medroxyprogesterone acetate in 5 and 10 mg doses. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1984. 63(2): p. 163-8.
162. Dong, J., et al., The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *Bjog*, 2017. 124(7): p. 1048-1055.
163. Salehnia, M. and S. Zavareh, The effects of progesterone on oocyte maturation and embryo development. *Int J Fertil Steril*, 2013. 7(2): p. 74-81.
164. Lin, Y., et al., Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate Supplementation May Be More Feasible for Young Women with Diminished Ovarian Reserve Compared with Standard Progestin-Primed Ovarian Stimulation: A Retrospective Study. *Drug Des Devel Ther*, 2021. 15: p. 5087-5097.
165. Evans, M.B., et al., Evaluation of the cost-effectiveness of ovulation suppression with progestins compared with GnRH analogs in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online*, 2019. 38(5): p. 691-698.

166. Papanikolaou, E.G., et al., Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril*, 2009. 91(3): p. 949-52.
167. Capalbo, A., et al., Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod*, 2014. 29(6): p. 1173-81.
168. Liang, Y.X., et al., The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 712.
169. Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik, T.C.S. Bakanlığı, Editor. 2010, Resmi Gazete: Resmi Gazete.
170. Du, M., et al., Comparison of the Cumulative Live Birth Rates of Progestin-Primed Ovarian Stimulation and Flexible GnRH Antagonist Protocols in Patients With Low Prognosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. 12: p. 705264.

