

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ
KULLANILAN SİKLUSLARDA BASİT FOLİKÜL
KİSTLERİNİN KLİNİK GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR.BEGÜM ERTAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ
KULLANILAN SIKLUSLARDA BASİT FOLİKÜL
KİSTLERİNİN KLİNİK GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.BEGÜM ERTAN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Cemal POSACI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xii
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
a. İnfertilite Tanımı ve Değerlendirmesi	3
b. İnfertilite Nedenleri	6
c. Kadın İnfertilitesinin Etyolojisi	7
i. Ovulatuvar Disfonksiyon	8
ii. Over Rezervi	10
iii. Tubal ve Peritoneal Patolojiler	15
iv. Uterin ve Servikal Faktör	16
d. Erkek İnfertilitesi	17
e. Açıklanamayan İnfertilite	20
f. Ovulasyon İndüksiyonu	21
i. Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırması(WHO).....	22

ii. Prematür Ovaryen Yetmezlik	24
iii. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu	24
iv. Aromataz İnhibitörleri(Letrozol) ile Ovulasyon İndüksiyonu	26
v. Laparoskopik Ovaryen Drilling	27
vi. Ekzojen Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu	28
A. Gonadotropin Tedavisi Endikasyonları	30
B. Gonadotropin Tedavi Rejimleri	31
vii. Gonadotropin Stimüle Edici Hormon(GnRH) ile Ovulasyon İndüksiyonu	34
viii. Dopamin Agonistleri ile Ovulasyon İndüksiyonu	35
g. İntrauterin İnseminasyon(IUI)	36
h. Yardımcı Üreme Teknikleri(YÜT)	37
i. In Vitro Fertilizasyon(IVF)	37
ii. GnRH Agonist ve Antagonistleri	38
i. Tedavi Protokolleri	38
j. Ovulasyon Tetikleme	41
k. Folikül Aspirasyonu(Oosit-Pick-Up-OPU)	41
l. Embriyo Transferi	42
m. Luteal Faz Desteği	43
n. Over Kistleri	45
i. In Vitro Fertilizasyon ile Over Kistlerinin İlişkisi	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
a. Hasta Seçimi	48

b.Çalışma Protokolü	49
c. Serum Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri ve Görüntüleme Tekniği	51
d. İstatistiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ	91
7. REFERANSLAR.....	92
8. EKLER	112

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım: Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Mehmet Güney, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan, Doç. Dr. Hasan Bahadır Saatlı, Doç. Dr. Recep Emre Okyay, Doç. Dr. Sefa Kurt, Dr. Öğretim Üyesi Erkan Çağlıyan, Uzm. Dr. Aslı Akdöner, Uzm. Dr. Onur Yavuz ve beraber çalıştığım sevgili yan dal uzmanlık eğitimini bitirmiş veya hala devam etmekte olan Uzm. Dr. İrfan Külahçioğlu, Uzm. Dr. Süreyya Sarıdaş Demir, Uzm. Dr. Ezgi Bilicen, Uzm. Dr. Selim Kandemir, Uzm. Dr. Orkun İlgen, Uzm. Dr. Hatice Yetkiner ve uzmanlık eğitim sürecinin zorluklarını paylaştığım başta Dr. Mehmet Eyüphan Özgözen olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize derinden teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocam Prof. Dr. Cemal Posacı olmak üzere, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkür ederim.

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

Her zaman yanımda olan ve beni her kararımda destekleyen, neşe kaynağım, en yakın arkadaşlarım... Asistanlık siz olmadan çok sıkıcı olurdu. İyi ki varsınız!

Hiçbir zaman bana desteğini esirgemeyen, hayatımın her kısmını kolaylaştıran ve beni bugünlere getiren değerli aileme ne kadar teşekkür etsem az. Siz benim hayattaki en büyük şansınımsınız...

Dr. Begüm ERTAN

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnfertil çiftin değerlendirilmesinde anamnezde dikkat edilecek konular

Tablo 2: Kadın partner için özgeçmiş değerlendirmesi

Tablo 3: Over rezerv belirteçleri

Tablo 4: Semen analizi için en düşük referans değerleri

Tablo 5: Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırması(WHO Sınıflaması)

Tablo 6: PCOS tanısı için Rotterdam Kriterleri

Tablo 7: Ülkemizde bulunan gonadotropin preparatlarının özellikleri ve uygulama yolları

Tablo 8: OPU sonrası embriyo değerlendirmesi

Tablo 9: Benign over tümörleri

Tablo 10: Kist ve kontrol grubu arası yaş, gravide, parite ve AMH değerlerin karşılaştırılması

Tablo 11: Kist ve kontrol grupları arası siklus sayısı, toplam antral folikül sayısı, indüksiyon süresi, toplam gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, toplanan oosit sayısı, metafaz(M2) oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısının karşılaştırılması

Tablo 12: Kist ve kontrol grupları arası ovulasyon tetikleme günü E2(östrojen), LH, progesteron, midluteal serum E2(östrojen), progesteron, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık, bebek doğum haftası ve bebek doğum kilosu karşılaştırılması

Tablo 13: Kist ve kontrol grupları infertilite nedenlerinin dağılımının karşılaştırılması

Tablo 14: Kist ve kontrol grupları arası siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü ve ovulasyon tetikleme(trigger) ajanı karşılaştırılması

Tablo 15: Kist ve kontrol grupları arası luteal dönemde kullanılan östrojen, progesteron ve GnRH- analoğu preparatı dağılımının karşılaştırılması

Tablo 16: Kist ve kontrol grupları arası transfer edilen embriyo günü, siklus iptali, klinik gebelik, abortus, canlı doğum, doğum tipi ve çoğul gebelik dağılımının karşılaştırılması

Tablo 17: Yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, kistin saptandığı gün ölçülen serum E2, LH, P4, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü

ölçülen serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2, P4 değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 18: Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 19: İnfertilite nedeni, siklus protokolü, kist varlığı ve sayısı, kist çapı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 20: Kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH - analoğu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 21: Yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, kist saptandığı gün ölçülen serum E2, LH, P4, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2 ve P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin kist grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 22: İnfertilite nedeni, siklus protokolü, kist sayısı ve çapı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin kist grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 23: Kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH-analoğu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin kist grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 24: Yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2 ve P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin kontrol grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 25: İnfertilite nedeni, siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH- analoğu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin kontrol grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 26: Kist grubu katılımcıların E2, LH ve Progesteron değerlerinin dağılımı

Tablo 27: Kist çaplarına göre E2, LH ve P4 değerlerinin dağılımı

Tablo 28: Kist çaplarına göre toplam antral folikül sayıları ile toplanan oosit sayıları arası korelasyonun değerlendirilmesi

Tablo 29: Kist çaplarına göre klinik gebelik durumu ile toplam antral folikül sayısının karşılaştırılması

Tablo 30: Kist apı ve ovulasyon tetikleme günü serum E2 değerlerinin siklus iptaline etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 31: Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 değerlerinin siklus iptalini öngörmedeki etkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 32: Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değerleri

Tablo 33: Kist apı değerlerinin siklus iptalini öngörmedeki etkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 34: Kist apı değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İnfertilite Nedenleri

Şekil 2: Kadınlar için infertilite nedenleri

Şekil 3: Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve hormonal değerler

Şekil 4: Düşük doz step-up protokol

Şekil 5: Step down protokol

Şekil 6: Kist grubu katılımcıların E2 histogramı

Şekil 7: Kist grubu katılımcıların LH histogramı

Şekil 8: Kist grubu katılımcıların P4 histogramı

Şekil 9: Kist çapı 10-15 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı - toplanan oosit sayısı saçılım grafiği

Şekil 10: Kist çapı 16-20 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı – toplanan oosit sayısı saçılım grafiği

Şekil 11: Ovulasyon tetikleme günü serum E2 değerlerinin siklus iptali ile ROC eğrisi

Şekil 12: Kist çapı değerlerinin siklus iptali ile ROC eğrisi

KISALTMALAR

AFC: Antral Folikül Sayısı

AI: Aromataz İnhibitörleri

AMH: Anti-Müllerian Hormon

ASRM: *American Society for Reproductive Medicine*

AUC: *Area Under Curve* – Eğri Altında Kalan Alan

CC: Klomifen Sitrat

CCCT: Klomifen Sitrat Uyarma Testi

CFTR: Kistik Fibroz Transmembran İletkenlik Düzenleyici

CYBH: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

E2: Östradiol

EFORT: Ekzojen FSH Ovaryen Rezerv Testi

ESHRE: *European Society of Human Reproduction and Embryology*

FDA: *Food and Drug Administration*

FHA: Fonksiyonel Hipotalamik Amenore

FSH: Folikül Stimülan Hormon

GAST: GnRH Analogu Stimülasyon Testi

GIFT: Gamet İntrafallopian Transfer

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

hCG: İnsan Koryonik Gonadotropini

HMG: İnsan Menopozal Gonadotropini

HSG: Histerosalpingografi

HyCoSy: Histerosalpingo-Kontrast Sonografi

ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IUI: İntrauterin İnseminasyon

IVF: In Vitro Fertilizasyon

KOH: Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

LH: Lüteinleştirici Hormon

M2: Metafaz-2

MESA: Mikrocerrahi ile Epididimal Sperm Aspirasyonu

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OAT: Oligo-Astenoteratozoospermi

OHSS: Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu

OPU: *Oosit-Pick-Up*

P4: Progesteron

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PGT: Pre-İmplantasyon Genetik Testi

PİH: Pelvik İnflamatuvar Hastalık

POY: Prematür Ovaryen Yetmezlik

PRL: Prolaktin

PSV: Pik Sistolik Hız

ROC: *Receiver Operating Characteristic* – Alıcı İşletim Karakteristiği

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

SİS: Salin İnfüzyon Sonografisi

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

TFT: Tiroid Fonksiyon Testi

UP: Üriner Protein

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

ZIFT: Zigot İntrafallopian Transfer

ÖZET

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ KULLANILAN SIKLUSLARDA BASİT FOLİKÜL KİSTLERİNİN KLİNİK GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: İn vitro fertilizasyon işlemi gebelik sağlanamayan çiftlerin tedavisinde kullanılan son basamak işlemlerinden birisidir. Son zamanlarda artan ileri yaş gebelik istemleri ve çeşitli çevresel nedenlerle gebeliklerin daha geç bir yaşa ertelenmesi söz konusudur. Özellikle azalmış over rezervi olan ve/veya ileri yaş olan kadınlarda in vitro fertilizasyon siklusuna başlarken basit kist saptanabilir. Bu çalışmamızda bazal ultrasonografi günü basit kist saptanan hastaların klinik gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

ARAÇ VE YÖNTEM: Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan izin sonrasında gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında 2010-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesine bağlı olarak görev yapmakta olan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'ne başvuran, IVF siklus başlangıç günü kisti olan ve olmayan 273 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Kist grubu 137 olgudan oluşmaktadır. Kisti olmayan 136 katılımcı kontrol grubu olarak isimlendirildi. Çalışmamızda in vitro fertilizasyon işlemi başlarken bakılan bazal ultrasonografi günü kisti olan ve olmayan hastalar klinik gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Kisti olan grup 10-15 mm, 16-20 mm ve 21 mm ve üzeri kisti olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışma sonunda kist çapı için eşik değer bulunmaya çalışıldı. Kontrol grubuna, kist grubuna benzer zamanlarda in vitro fertilizasyon siklusu başlanmış, benzer infertilite nedeni ve benzer yaş grubu olan hastalar seçildi. 1999 yılında Segal ve ark. yayını kaynak alınarak %95 güven düzeyinde power %80 için basit kisti olan en az 127, olmayan 127 olgunun taraması yapılması planlandı ($\pm\%10$). Hastanemizdeki rutin kayıtlarda; hastaların yaş, gravide ve pariteleri, özellikli obstetrik özgeçmiş öyküsü, infertilite nedeni, ektopik gebelik öyküleri, ek hastalıkları, geçirilmiş operasyon öyküsü, önceki ilaç kullanımı, sigara kullanımı, adet sancısı (dismenore), cinsel ilişki sırasındaki ağrısı (disparoni), adet döneminde-adet dönemi haricinde veya ay boyunca devam eden kronik pelvik ağrı, hirsutizm ve galaktore varlığı sorgulandı. Hirsutizm skorlamasında Ferriman-Gallwey Skorlama sistemi kullanılmıştır. Ayrıca infertilite dosyalarında belirtilen; AMH düzeyi, in-vitro fertilizasyon

siklus stimölasyon rejimi, bazal ultrasonografi günü saptanan sağ-şol ve toplam over antral foliköl sayısı, bazal ultrasonografi(menstrüel siklusun 2.-4.günü) günü kist saptanırsa boyutu, içeriği ve hangi overde yer aldığı, yine kist varsa bazal ultrasonografi günü serum öştradiol, LH ve progesteron düzeyi, in-vitro fertilizasyon indüksiyon süresi, gonadotropin başlangıç dozu, total kullanılan gonadotropin miktarı, ovulasyon trigger tipi, varsa ovulasyon trigger günü öştradiol ve progesteron düzeyi, varsa midluteal öştradiol ve progesteron, siklus iptal oranı, elde edilen oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, metafaz 2(M2) oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı ve grade'i, embriyo transferine karar verildiği gün endometrial kalınlık, klinik gebelik sonucu, canlı doğum oranı ve luteal destek kullanımı(progesteron, öştradiol, GnRH- analoğu) veri tabanımıza oluşturmştur.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastalar bazal ultrasonografi günü(menstrüel siklusun 2.-4. günü) 10 mm ve üzerinde kisti olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kisti olan 137 hasta olgu grubu, kisti olmayan 136 hasta kontrol grubu olarak alındı. Olgu rapor formlarına bu şekilde kaydedildi. Kist grubunun yaş ortalaması $34,93\pm5,17$, kontrol grubunun yaş ortalaması $36,31\pm4,75$ 'tir ($p=0,022$). Gravide, parite ve AMH değişkenleri açısından kist ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. İndüksiyon süresi kist grubunda ortalama $9,72\pm2,00$ gün, kontrol grubunda ise $10,24\pm1,87$ gündür ($p=0,027$). Toplam gonadotropin dozu ortalaması kist grubunda $3193,61\pm1240,53$, kontrol grubunda $3593,29\pm1204,68$ 'dir ($p=0,007$). Siklus sayısı, toplam antral foliköl sayısı, ovulasyon tetikleme günü, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı değişkenleri açısından kist ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Ovulasyon tetikleme günü E2, LH, progesteron ve midluteal serum E2, progesteron, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık, bebek doğum haftası ve bebek doğum kilosu değişkenleri açısından kist ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Kist grubunda luteal öştrojen kullanım oranı %76,64 iken kontrol grubunda %81,62'dir. Luteal progesteron kullanımı her iki grupta da mevcuttur. Luteal GnRH – analoğu kullanımı kist grubunda %43,80, kontrol grubunda ise %32,35'tir. Çoğul gebeliğin dağılımı kist ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekte olup ($p=0,032$) kist grubunda ikiz gebelik %6,57, kontrol grubunda %1,47'dir. Buraya kadar olan tüm bulgular kisti olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılmştır. Tüm grubu klinik gebeliğe göre karşılaştırırsak; yaş ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $36,15\pm4,99$, olan grupta $33,86\pm4,65$ 'dir ($p=0,001$). Toplam antral foliköl sayısı ortalaması klinik gebelik

olmayan grupta $7,01 \pm 4,18$, olan grupta $9,81 \pm 5,77$ 'dir ($p=0,001$). Toplam gonadotropin dozu ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3481,82 \pm 1282,05$ IU, olan grupta $3101,75 \pm 1032,47$ IU'dir ($p=0,017$). Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum LH ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $2,95 \pm 3,16$ mIU/mL, olan grupta $1,76 \pm 1,04$ mIU/mL'dir ($p<0,001$). Midluteal ölçülen serum E2 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $499,43 \pm 403,07$ pg/mL, olan grupta $767,40 \pm 616,15$ pg/mL'dir ($p=0,048$). Toplanan oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $6,34 \pm 4,25$, olan grupta $8,52 \pm 4,13$ 'dür ($p<0,001$). Metafaz-2 oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $5,08 \pm 3,64$, olan grupta $6,91 \pm 3,34$ 'dir ($p<0,001$). Fertilize olan oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,68 \pm 3,11$, olan grupta $4,81 \pm 2,54$ 'dür ($p=0,010$). Oluşan emriyo ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,60 \pm 2,93$, olan grupta $4,73 \pm 2,53$ 'dür ($p=0,007$). İnfertilite nedenleri olarak azalmış over rezervi, ileri maternal yaş, erkek faktör, tubal faktör, açıklanamayan infertilite, anovulasyon ve multiple nedenler alınmıştır. Sadece kist grubunu kendi içinde incelersek; klinik gebelik olmayan grupta luteal dönemde östrojen kullanımı %71,43, olan grupta %28,57'dir. Sadece kontrol grubunu kendi içinde incelersek; yaş ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $36,93 \pm 4,71$, olan grupta $34,36 \pm 4,42$ 'dir ($p=0,006$). Toplam antral folikül sayısı ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $7,14 \pm 4,13$, olan grupta $9,88 \pm 5,75$ 'dir ($p=0,015$). Ovulasyon tetikleme günü serum LH ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,00 \pm 2,49$ mIU/mL, olan grupta $1,97 \pm 1,10$ mIU/mL'dir ($p=0,006$). Ovulasyon tetikleme günü serum P4 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $0,93 \pm 0,49$ ng/mL, olan grupta $0,69 \pm 0,27$ ng/mL'dir ($p=0,004$). Midluteal ölçülen serum E2 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $495,74 \pm 270,59$ pg/mL, olan grupta $761,54 \pm 496,12$ pg/mL'dir ($p=0,018$). Midluteal ölçülen serum P4 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $20,32 \pm 14,39$ ng/mL, olan grupta $33,14 \pm 16,50$ ng/mL'dir ($p=0,011$). Kist grubu katılımcılarında, kist saptandığı gün bakılan serum E2 ortalaması $65,12 \pm 49,21$ pg/mL, kist saptandığı gün bakılan serum LH ortalaması $4,13 \pm 2,58$ mIU/mL ve kist saptandığı gün bakılan serum progesteron ortalaması $0,48 \pm 0,63$ ng/mL'dir. Kist çaplarına göre E2, LH ve P4 değerlerinin dağılımına bakarsak; kist LH değeri ortancası kist çapı 10-15 mm olan grupta $3,92$ mIU/mL(0,89-7,04), 16-20 mm olan grupta $2,71$ mIU/mL(0,68-9,50) ve 21 mm ve üzeri olan grupta $3,80$ mIU/mL(0,66-15,20)'dir ($p=0,030$). E2 ve P4 değişkenleri ile anlamlı ilişki mevcut değildir. Kist çapı ile E2, LH ve P4 değerleri arası korelasyonu değerlendirildiğinde, kistin saptandığı gün ölçülen serum E2 değeri ile LH değeri arasında ($r=0,316$), kistin saptandığı gün ölçülen serum E2 değeri ile P4 değeri arasında ($r=0,257$) ve

kistin saptandığı gün ölçülen serum LH ile P4 değeri arasında ($r=0,335$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttur. Kist çaplarına göre toplam antral folikül sayıları ile oosit sayıları arası korelasyona bakacak olursak, kist çapı 10-15 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur ($r=0,626$). Kist çapı 16-20 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında daha düşük düzeyde ama hala anlamlı korelasyon mevcuttur ($r=0,488$). Kist çapı 21 mm ve üzeri olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon ortadan kalkmaktadır. Kist çaplarına göre klinik gebelik durumu ile toplam antral folikül sayısının karşılaştırılmasında, kist olmayan grupta yapılan karşılaştırmada klinik gebelik olanlarda toplam antral folikül ortalaması $9,88 \pm 5,75$, klinik gebelik olmayanlarda $7,14 \pm 4,13$ 'tür ($p=0,015$). Kist çapları 10- 15, 16-20 ve 21 ve üzeri olan gruplarda arada ilişki bulunmamaktadır. Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum östradiol değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri Değer Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmış olup 1253 pg/mL olarak belirlenmiştir. Bu kesme değerinin sensitivitesi %66,7, spesifitesi %62,5, ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0,741 olarak bulundu ($p=0,028$). Kist çapı ile siklus iptali arasında ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri Değer Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmış olup 14 mm olarak belirlendi. Bu kesme değerinin sensitivitesi %80,0, spesifitesi %53,8, ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0,693 olarak bulundu ($p=0,006$).

SONUÇ: In vitro fertilizasyon siklusuna başlamadan menstrüasyonun 2.-4. günü bakılan ultrasonografide saptanan kistlerin klinik gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediği hala tartışmalı bir konudur. Bizim bulgularımıza göre 14 mm ve altı olan folikül kistlerinden çekinmeden siklusa başlanabilir. Gebelik sonuçlarını büyük derecede etkileyen ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 düzeyi de önem arz etmektedir. Kisti olan hastalarda klinik gebelik sonuçları, kisti olmayanlara göre istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. Kist etrafındaki antral folikül sayısı da dikkate alınarak IVF tedavisine başlanabilir. Bu konuda yapılacak yüksek hasta sayılı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: infertilite, ovaryen kist, in vitro fertilizasyon, azalmış over rezervi, klinik gebelik

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF OVARIAN CYSTS ON CLINICAL PREGNANCY RESULTS IN VITRO FERTILIZATION CYCLES

OBJECTIVE: In vitro fertilization method is one of the last step procedures used in the treatment of couples who cannot achieve pregnancy. Lately, there has been an increasing demand for advanced age pregnancy and various environmental reasons, delaying pregnancies to a later age. A simple cyst can be detected when starting the in vitro fertilization cycle, especially in women with reduced ovarian reserve and/or advanced age. In this study, clinical pregnancy outcomes of patients with simple cysts on the day of baseline ultrasonography were compared.

MATERIALS AND METHOD: The study was conducted after the ethical approval was obtained from the Non-Invasive Studies Ethics Board of Dokuz Eylul University. Within the scope of the study, the data of 273 patients with and without cysts on the IVF cycle start day were evaluated retrospectively, who applied to the Assisted Reproductive Treatment Center, which is affiliated to the Department of Obstetrics and Gynecology of Dokuz Eylül Medical Faculty Hospital, between 2010 and 2020. The case with 137 cysts will be referred to as the case group. 136 participants without cysts were named as the control group. In our study, patients with and without cysts on the basal ultrasonography day at the beginning of the in vitro fertilization procedure were compared in terms of clinical pregnancy outcomes. The group with cysts was divided into three groups as 10-15 mm, 16-20 mm, and those with cysts of 21 mm or more. At the end of the study, it was tried to find the threshold value for the cyst diameter. In the control group, in vitro fertilization cycle was started at similar times to the cyst group, and patients with similar infertility reasons and similar age groups were selected. Based on the 1999 publication of Segal et al., it was planned to screen at least 127 cases with simple cysts and 127 cases without ($\pm 10\%$) for power 80% at 95% confidence level. In the routine records in our hospital; patient's age, gravity and parity, specific obstetric history, cause of infertility, ectopic pregnancy history, comorbidities, previous operation history, previous drug use, smoking, menstrual pain (dysmenorrhea), pain during sexual intercourse (dyspareunia), chronic pelvic pain, hirsutism and galactorrhea was questioned. Ferriman-

Gallwey Scoring system was used for hirsutism scoring. Also mentioned in infertility files; AMH level, in-vitro fertilization cycle stimulation regimen, number of right-left and total ovarian antral follicles detected on the basal ultrasonography day, if the cyst is detected on the basal ultrasonography (2nd-4th day of the menstrual cycle), its size, content and in which ovary it is located, again If cyst is present, serum estradiol, LH and progesterone level on the day of basal ultrasonography, in-vitro fertilization induction time, gonadotropin starting dose, total amount of gonadotropin used, ovulation trigger type, ovulation trigger day, if any, estradiol and progesterone level, if present, midluteal estradiol and progesterone, cycle cancellation rate, number of oocytes retrieved, number of embryos formed, number of metaphase 2 (M2) oocytes, fertilization rate, number and grade of embryos transferred, endometrial thickness on the day of embryo transfer decision, clinical pregnancy outcome, live birth rate and use of luteal support (progesterone, estradiol, GnRH- analogue) created our database.

FINDINGS: The patients included in the study were divided into 2 groups as those with cysts of 10 mm and above on the basal ultrasonography day (2nd-4th day of the menstrual cycle) and those without cysts. 137 patients with cysts were taken as the case group, and 136 patients without cysts were taken as the control group. The mean age of the cyst group was 34.93 ± 5.17 , and the mean age of the control group was 36.31 ± 4.75 ($p=0.022$). There was no statistically significant difference between cyst and control group in terms of gravity, parity and AMH variables. The mean induction day was 9.72 ± 2.00 day in the cyst group and 10.24 ± 1.87 day in the control group ($p=0.027$). The mean total gonadotropin dose was 3193.61 ± 1240.53 in the cyst group and 3593.29 ± 1204.68 in the control group ($p=0.007$). There was no statistically significant difference between the cyst and control groups in terms of the variables of cycle count, total antral follicle count, ovulation trigger day, number of oocytes collected, number of M2 oocytes, number of fertilized oocytes and number of embryos formed. There was no statistically significant difference between the cyst and control groups in terms of ovulation trigger day E2, LH, progesterone and midluteal serum E2, progesterone, number of embryos transferred, endometrial thickness, baby birth week and baby birth weight variables. While the rate of luteal estrogen usage in the cyst group was 76.64%, it was 81.62% in the control group. Luteal progesterone use is available in both groups. The use of luteal GnRH analog was 43.80% in the cyst group and 32.35% in the control group. The distribution of multiple pregnancy shows a statistically significant

difference between the cyst and control groups ($p=0.032$), with twin pregnancy being 6.57% in the cyst group and 1.47% in the control group. All findings so far have been compared between groups with and without cysts. If we compare the whole group according to clinical pregnancy; the mean age was 36.15 ± 4.99 years in the group without clinical pregnancy and 33.86 ± 4.65 years in the group with no clinical pregnancy ($p=0.001$). The mean number of total antral follicles was 7.01 ± 4.18 in the group without clinical pregnancy and 9.81 ± 5.77 in the group with no clinical pregnancy ($p=0.001$). The mean total gonadotropin dose was 3481.82 ± 1282.05 IU in the group without clinical pregnancy and 3101.75 ± 1032.47 IU in the group with no clinical pregnancy ($p=0.017$). The mean serum LH measured on the ovulation trigger day was 2.95 ± 3.16 mIU/mL in the group without clinical pregnancy and 1.76 ± 1.04 mIU/mL in the group with no clinical pregnancy ($p<0.001$). The mean of midluteal serum E2 was 499.43 ± 403.07 pg/mL in the group without clinical pregnancy and 767.40 ± 616.15 pg/mL in the group with no clinical pregnancy ($p=0.048$). The mean of collected oocytes was 6.34 ± 4.25 in the group without clinical pregnancy and 8.52 ± 4.13 in the group with no clinical pregnancy ($p<0.001$). The mean of metaphase-2 oocytes was 5.08 ± 3.64 in the group without clinical pregnancy and 6.91 ± 3.34 in the group with no clinical pregnancy ($p<0.001$). The mean of fertilized oocytes was 3.68 ± 3.11 in the group without clinical pregnancy and 4.81 ± 2.54 in the group with no clinical pregnancy ($p=0.010$). The mean embryo formation was 3.60 ± 2.93 in the group without clinical pregnancy and 4.73 ± 2.53 in the group with no clinical pregnancy ($p=0.007$). Decreased ovarian reserve, advanced maternal age, male factor, tubal factor, unexplained infertility, anovulation and multiple causes were included as infertility causes. If we examine only the cyst group within itself; estrogen use in the luteal period was 71.43% in the group without clinical pregnancy and 28.57% in the group with no clinical pregnancy. If we examine only the control group in itself; the mean age was 36.93 ± 4.71 in the group without clinical pregnancy and 34.36 ± 4.42 in the group with no clinical pregnancy ($p=0.006$). The mean number of total antral follicles was 7.14 ± 4.13 in the group without clinical pregnancy and 9.88 ± 5.75 in the group with no clinical pregnancy ($p=0.015$). The mean serum LH on the day of ovulation trigger was 3.00 ± 2.49 mIU/mL in the group without clinical pregnancy and 1.97 ± 1.10 mIU/mL in the group ($p=0.006$). The mean serum P4 on the ovulation trigger day was 0.93 ± 0.49 ng/mL in the group without clinical pregnancy and 0.69 ± 0.27 ng/mL in the group with no clinical pregnancy ($p=0.004$). The mean of midluteal serum E2 was 495.74 ± 270.59 pg/mL in the group without clinical pregnancy and

761.54±496.12 pg/mL in the group with no clinical pregnancy (p=0.018). The mean of midluteal serum P4 was 20.32±14.39 ng/mL in the group without clinical pregnancy and 33.14±16.50 ng/mL in the group with no clinical pregnancy (p=0.011). In the cyst group participants, the mean serum E2 measured on the day the cyst was detected was 65.12±49.21 pg/mL, the mean serum LH measured on the day the cyst was detected was 4.13±2.58 mIU/mL, and the mean serum progesterone on the day the cyst was detected was 0.48 It is ±0.63 ng/mL. If we look at the distribution of E2, LH and P4 values according to cyst diameters; The median cyst LH value was 3.92 mIU/mL (0.89-7.04) in the group with cyst diameter of 10-15 mm, 2.71 mIU/mL (0.68-9.50) in the group with 16-20 mm, and It was 3.80 mIU/mL(0.66-15.20) in the 21 mm and above group (p=0.030). There is no significant relationship with the E2 and P4 variables. When the correlation between cyst diameter and E2, LH and P4 values was evaluated, it was determined that the serum E2 value measured on the day the cyst was detected and the LH value were evaluated (r=0.316), the serum E2 value measured on the day the cyst was detected and the P4 value measured (r=0.257) and the day the cyst was detected. There is a statistically significant correlation between serum LH and P4 value (r=0.335). If we look at the correlation between total antral follicle counts and oocyte counts according to cyst diameters, there is a significant correlation between total antral follicle count and oocyte count in the group with a cyst diameter of 10-15 mm (r=0.626). In the group with cyst diameter of 16-20 mm, there was a lower but still significant correlation between the total antral follicle count and the number of oocytes (r=0.488). In the group with cyst diameter of 21 mm and above, there is no significant correlation between the total number of antral follicles and the number of oocytes. In the comparison of clinical pregnancy status and total antral follicle number according to cyst diameters, in the comparison made in the non-cyst group, the mean of total antral follicles was 9.88±5.75 in patients with clinical pregnancy and 7.14±4.13 in patients without clinical pregnancy (p=0.015). . There was no correlation between groups with cyst diameters of 10-15, 16-20 and 21 and above. The cut-off value determined as a result of the ROC analysis by the cycle cancellation of serum estradiol values measured on the ovulation trigger day was calculated using the Value Youden Index and was determined as 1253 pg/mL. The sensitivity of this cut-off value was 66.7%, the specificity was 62.5%, and the area under the curve (AUC) in ROC analysis was 0.741 (p=0.028). The cut-off value between cyst diameter and cycle cancellation and determined as a result of ROC analysis was calculated using the Value Youden Index and was determined as

14 mm. The sensitivity of this cut-off value was 80.0%, the specificity was 53.8%, and the area under the curve (AUC) in ROC analysis was 0.693 ($p=0.006$).

CONCLUSION: It is still a controversial issue whether cysts detected in ultrasonography at the beginning of the in vitro fertilization cycle affect clinical pregnancy outcomes. According to our findings, the cycle can be started without hesitation for follicle cysts that are 14 mm or less. The serum E2 level measured on the ovulation trigger day, which greatly affects pregnancy outcomes, is also important. Considering the number of antral follicles around the cyst, IVF treatment can be started. Prospective randomized controlled studies with a high number of patients are needed on this subject.

KEYWORDS: infertility, ovarian cyst, in vitro fertilization, diminished ovarian reserve, clinical pregnancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

İnfertilite, önemli psikolojik, ekonomik, demografik ve tıbbi etkileri olan yaygın bir durumdur. İnfertilitenin uygun yönetimi için infertilite ve subfertilite tanımlarının çok iyi tanımlanmış olması gerekir. Subfertilite genellikle istenmeyen gebe kalamama süresi ile doğurganlığın azalmasının herhangi bir biçimini tanımlar (1). Bireysel spontan gebelik olasılığını etkileyen en önemli faktör istenmeyen gebe kalamama zamanıdır ki bu subfertilitenin derecesini de belirler (1). İnfertilite ise, en az on iki aylık düzenli korunmasız cinsel ilişki veya sperm ile temastan sonra başarılı bir gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. 35 yaş üzeri kadınlarda ise detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile bu süre altı ay olarak kabul edilmektedir (2).

Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85- 90' ında ilk bir yıl içerisinde gebelik oluşmaktadır . Üreme çağındaki çiftlerin % 10-15'i infertildir. Primer infertilite; daha önce hiç gebelik oluşmamasını tanımlarken, sekonder infertilite; daha önce gebelik olması ancak korunmasız ilişkiye rağmen yeni bir gebeliğin olmaması durumudur. Otuzlu yaşların sonundaki kadınlarda infertilite görülme oranı % 25'e ulaşırken, kırk yaşından sonra fertilitede azalma çok daha hızlı olur (3). İnfertilite tedavisindeki bilimsel ve teknolojik gelişmeler başarı oranlarının giderek artmasını sağlamıştır. Siklus fekundabilitesi, gebelik ile sonuçlanan bir siklus olma olasılığı; fekundite ise, bir siklusun canlı doğum ile sonuçlanma olasılığıdır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından infertilite bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Dünya popülasyonunda mevcut infertil birey sayısı yaklaşık 72,4 milyondur ve bugünkü infertilite prevalansı yaklaşık %8-%9 olarak tahmin edilmektedir (4).

İnfertilite, çiftin problemi olması nedeniyle değerlendirme esnasında, her iki partner de hazır olarak bulunmalıdır. Bu hekim ve her iki partner arasında doğru bilgi alışverişini sağlar. İnfertilite yönetiminin üç temel hedefi vardır: Mümkünse, infertilitenin spesifik nedenini belirlemek ve düzeltmek, hastaya doğru bilgi vermek ve çevreden edinilen yanlış bilgileri düzeltmek, deneme sürecinde hasta ve eşine duygusal destek sağlamaktır (3).

In-vitro fertilizasyon işlemi gebelik sağlanamayan çiftlerin tedavisinde son basamak işlemlerinden birisidir. Çalışmamızda in vitro fertilizasyon işlemi başlarken bakılan bazal ultrasonografi günü kisti olan ve olmayan hastalar klinik gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır.

In-vitro fertilizasyon siklusu başlangıcında, bazal ultrasonografi günü özellikle ileri yaş ya da over rezervi düşük olan hastalarda basit kist saptanma ihtimali vardır. Bu durumda; siklusa başlayıp başlamama kararı klinisyen için önem teşkil eder. Genellikle bazal ultrasonografi günü bakılan serum östrojen, LH ve progesteron değerine göre bu karar verilmektedir.

Bu kararı verirken ayrıca saptanan kisti boyutu, sayısı ve antral folikül sayısı da önemlidir.

Özellikle ileri yaş hastalar için; siklusa başlama veya erteleme kararı önemlidir. Günümüzde kistin aspire edilerek siklusa başlanması, literatürde yapılan çalışmalarda aspire edilmeyen sikluslarla arasında fark gösterilmediği için terk edilmiştir. Bizim çalışmamızda da kistin aspire edilerek IVF siklusu başlanan hasta bulunmamaktadır.

Çalışma kapsamında, IVF siklus başlangıç günü bazal ultrasonografide kist saptanan ve saptanmayan hastaların klinik gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Ayrıca kist saptanan grubun kist boyutları 10-15mm, 16-20mm ve 21mm ve üzeri şeklinde 3 gruba ayrılmıştır ve kist çapı için eşik değerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

a) İnfertilite Tanımı ve Değerlendirilmesi

İnfertilite, 35 yaş altı kadınlarda 12 ay boyunca korunmasız cinsel ilişki sonrası gebe kalamaması durumuna verilen isimdir. 35 yaş üstü kadınlarda bu süre 6 aya çekilmektedir.

İnfertilite değerlendirmesinde özellikle kadının yaşı önemlidir. Değerlendirme esnasında kadın ve erkek aynı zamanda değerlendirilmelidir. Ayrıca erkeğe bağlı bazı durumlarda da hiç bekleme süresi olmaksızın yardımcı üreme tekniklerine geçilebilir.

Kadının daha önceden hiç gebeliği olmamışsa bu duruma primer infertilite denir. Daha önceden canlı doğumla sonuçlanmasına bakılmaksızın gebeliği olmuşsa bu duruma sekonder infertilite denmektedir.

İnfertilite nedenleri; kadına yönelik nedenler ve erkeğe yönelik nedenler olarak iki ana gruba ayrılır.

Her iki partnerin de anamnezi dikkatlice alınmalıdır. Anamnezde dikkat edilmesi gereken noktalar Tablo-1’de özetlenmiştir.

Kadın	Erkek
İnfertilite süresi	İnfertilite süresi
Önceki gebeliklerin sayısı ve sonucu	Önceki ilişkilerde(varsa) fertilitte
Jinekolojik öykü	Tıbbi ve cerrahi öykü (Testis cerrahisi ve kabakulak öyküsü)
Menstrüel öykü	Kullanılan ilaçlar
Kıllanma artışı, vücut kitle indeksi, tiroid hastalığı	Sigara içimi, alkol kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyetler
Tıbbi ve cerrahi öykü (Sistemik hastalıklar, abdominal cerrahi geçmiş, PIH (Pelvik İnflamatuvar Hastalık) Pelvik ağrı (Dismenore, Disparoni) Hirsütizm / Saç dökülmesi / Akne Kullanılan ilaçlar Ailede infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, doğum anomalisi öyküsü	Ailede infertilite Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü Doğum anomalisi öyküsü Vücut kitle indeksi
Kemoterapi veya radyasyon öyküsü	Kemoterapi veya radyasyon öyküsü
Sigara içimi, alkol kullanımı, çevresel ve mesleki maruziyetler, egzersiz ve diyet öyküsü	Seksüel disfonksiyon ve empotans
Cinsel ilişki sıklığı, lubrikan kullanımı	Cinsel ilişki sıklığı, lubrikan kullanımı
Önceki infertilite testleri ve tedavileri	Önceki infertilite testleri ve tedavileri
Ailede üreme başarısızlığı öyküsü, doğumsal defektler, zihinsel engellilik	Ailede üreme başarısızlığı öyküsü, doğumsal defektler, zihinsel engellilik

Tablo-1: İnfertil çiftin değerlendirilmesinde anamnezde dikkat edilecek konular

İnfertil bir çiftin her iki partneri de; doğurganlığı bozabilecek faktörler açısından değerlendirilmelidir. İnfertilite uzmanı daha sonra bu bilgiyi çiftte infertilitenin olası etiyolojileri hakkında danışmanlık yapmak ve özel ihtiyaçlarına yönelik bir tedavi planı sunmak için kullanır. Çiftin; infertiliteye katkıda bulunan birden fazla faktöre sahip

olabileceğini hatırlamak önemlidir; bu nedenle, infertilitenin en yaygın nedenlerini saptamak için tam bir ilk değerlendirme yapılmalıdır. İdeali, her iki partnerin değerlendirmesinin aynı anda yapılmasıdır (5).

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesinde anamnezden sonraki ilk basamak tanı yöntemleri; semen analizini, over rezervinin ve ovulasyonun değerlendirilmesini, tubaların ve uterin kavitenin değerlendirilmesini içerir (5,6). İnfertil çiftin değerlendirmesindeki bazal tanı yöntemleri aşağıda kadın ve erkek olarak ayrı ayrı sınıflandırılmıştır.

Kadın için değerlendirme:

- Sistemik değerlendirme: Hirsutizm, meme gelişim, (sekonder seks karakterleri), akne, otoimmün hastalık bulguları, tiroid muayenesi
- Jinekolojik muayene: Dış genital gelişimi, serviks yapısı ve pozisyonu, uterus yerleşimi ve boyutu, adneksiyal patoloji, Douglas'ta, uterosakral ligamentle, rektovajinal septumda, palpasyonla hassas nodüllerin varlığı
- Laboratuvar: AMH / Prolaktin / TFT, siklusun 3. gününde FSH / LH / E2, siklusun 21. gününde progesteron
- Görüntüleme: Ultrasonografi; uterus boyutu / yerleşim yeri, myometrium ve endometrium homojenitesi, uterin patolojiler (myoma uteri, adenomyozis, endometrial polip vs.), junctional zon değerlendirilmesi, ovaryen veya paraovaryan patolojiler, antral folikül sayısı. Histerosalpingografi(HSG); Uterin kavite ve ilişkili patolojilerin değerlendirilmesi, bilateral tubal geçişlerin değerlendirilmesi. Diğer görüntüleme yöntemleri; manyetik rezonans görüntüleme (MRI), salin – infüzyon sonografisi (SİS), histeroskopi, laparoskopi
- Genetik analiz; periferik kandan kromozom analizi

Erkek için değerlendirme:

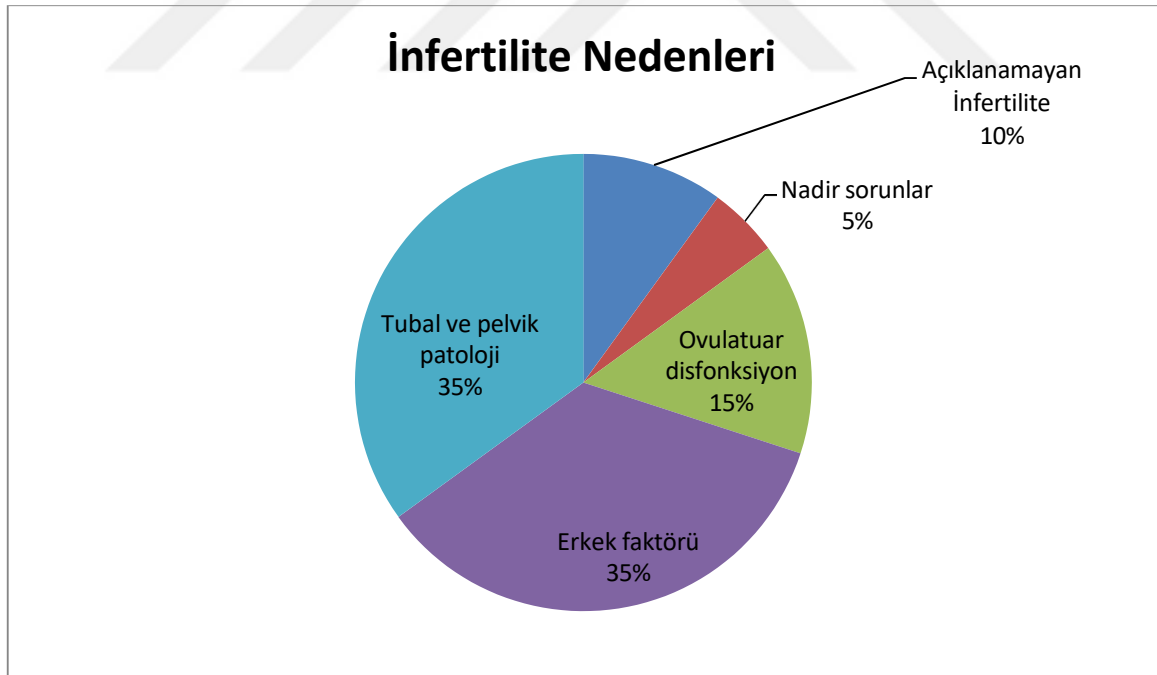
- Sistemik muayene; sekonder seks karakterleri, jinekomasti, inmemiş testis
- Genital muayene; testis boyutu, penil muayene, varikosel-hidrosel muayenesi
- Laboratuvar; FSH / LH / Testosteron, prolaktin
- Görüntüleme; skrotal ultrasonografi
- Semen analizi; volüm, pH, konsantrasyon, total sperm sayısı, hareketlilik, morfoloji

- Genetik analiz; periferik kandan kromozom analizi, gerekirse mikroselesyon analizleri

Özetle infertil çiftin bazal değerlendirmesi uterin kavite, fallopian tüpler, serviks, over rezervi ve semen analizi içermelidir. Bu araştırmalar çift açısından stres nedeni olabilir. Bu nedenle gerek değerlendirme, gerekse tedavi aşamalarında psikolojik destek, danışmanlık ve eğitim verilmesi faydalı olacaktır.

b. İnfertilite Nedenleri:

İnfertilitenin başlıca nedenleri arasında ovulatuvar disfonksiyon(%20-40), tubal ve peritoneal patoloji(%30-40) ve erkek faktörüdür(%30-40); uterus patolojisi daha nadir olarak görülür ve geri kalan olgularda infertilite nedeni büyük ölçüde açıklanamamaktadır (3).(şekil-1) Her bir infertilite nedeninin prevalansı yaşa göre değişir. Ovulasyon disfonksiyonu genç hastalarda, yaşlılara kıyasla daha sık gözükür. Tubal ve peritoneal faktörler genç ve yaşlılarda benzer bir prevalansa sahiptir. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite ise yaşlı çiftlerde biraz daha sık görülür (7,8).



Şekil-1: İnfertilite Nedenleri

c. Kadın İnfertilitesinin Etyolojisi

Kadın infertilitesi için değerlendirme; detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Tablo-2’de sorulması gereken sorular ve fizik muayene özetlenmiştir.

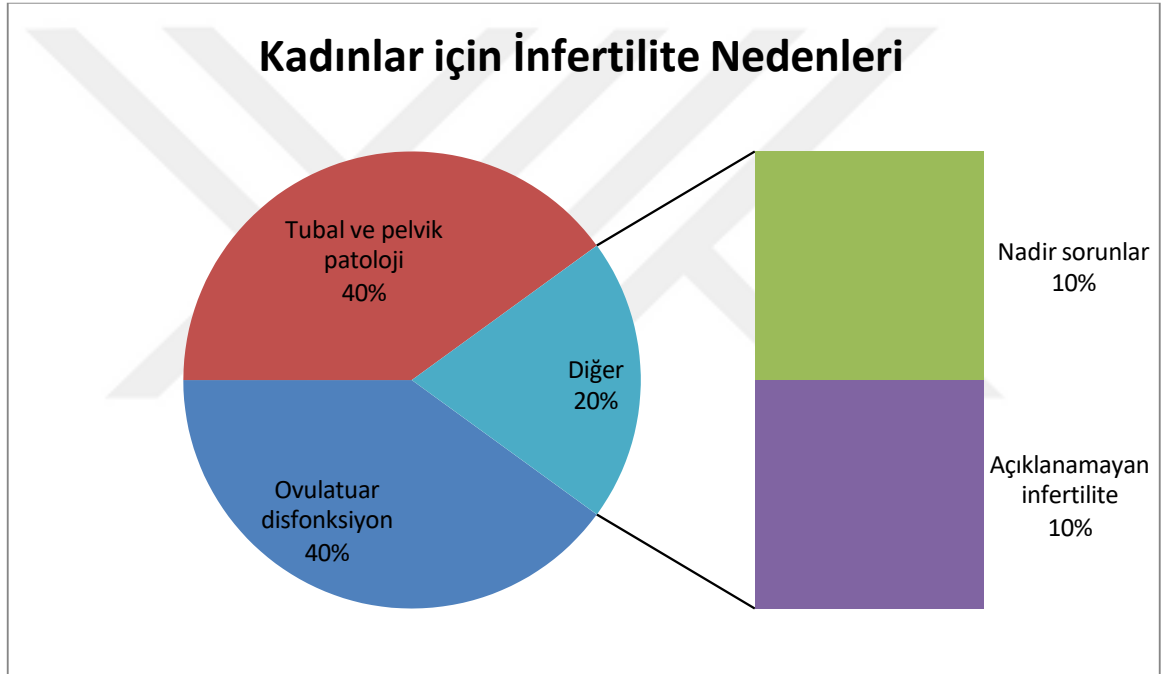
Öykü	Fizik Muayene
Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar	Kilo ve vücut kitle indeksi
Siklus uzunluğu ve özellikleri, dismenore başlangıcı ve şiddeti	Tiroid bezinde büyüme, nodül veya hassasiyet
Cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozukluğu	Meme salgıları ve özellikleri
İnfertilite süresi ve önceki değerlendirme ve tedavilerin sonuçları	Androjen fazlalığı bulguları
Geçirilen cerrahi işlemler, endikasyonları ve sonuçları, pelvik enflamatuvar hastalık atakları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları içeren geçirilmiş veya hala var olan tıbbi hastalıklar	Pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümeleri veya kitle
Önceki anormal pap smear sonuçları ve tedavileri(varsa)	Adnekslerde veya Douglas poşunda kitle, hassasiyet veya nodülerite
Kullanılan ilaçlar ve alerjiler	
Meslek ve tütün, alkol veya diğer madde kullanımları	
Doğumsal anomaliler, mental retardasyon, erken menopoz veya infertilite için aile öyküsü	
Tiroid hastalığı, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutizm veya dispareni	

Tablo-2: Kadın partner için özgeçmiş değerlendirmesi

Düzensiz veya seyrek menstrüasyon kanamaları olması, ovulatuvar disfonksiyonu gösterebilir. Servikal intraepitelyal neoplazi için önceden uygulanmış tedavi veya mukopürülan servisit veya servikal stenozun gözlemlenmesi, serviksin engel oluşturabileceği

nadir olguların belirlenmesinde yardımcı olur. Önceki histeroskopik veya rekonstrüktif uterus cerrahisi öyküsü veya yakın zamanda gelişen menoraji semptomları, uterin kavitenin anormalliğini göstermektedir. Daha önce komplike olmayan birinci ve ikinci trimester gebelik terminasyonları genellikle sonraki fertilitiyi olumsuz etkilemez (9,10). Dismenorenin şiddetlenmesi, yeni başlayan dispareni, fokal hassasiyet veya *cul-de-sac*'ta nodülerite gibi fizik muayene bulguları endometriozisi düşündürmektedir. Pelvik enfeksiyon, septik abortus, rüptüre appendiks, ektopik gebelik, abdominal myomektomi veya adneksiyal cerrahi öyküsü, tubal veya peritoneal hastalık bakımından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Şekil-2'de kadınlar için infertilite nedenleri, sıklıklarına göre ifade edilmiştir.



Şekil-2: Kadınlar için infertilite nedenleri

i. Ovulatuvar Disfonksiyon

Ovulasyonun değerlendirilmesi; infertilite değerlendirmesinin en önemli bileşenlerinden biridir. Ovulasyon bozuklukları, infertil çiftlerde tanımlanan sorunların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Kadın infertilite değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir. Ovulatuvar disfonksiyon, oligoovulasyondan anovulasyona kadar olan bir yelpazede görülebilir. Oligoovulasyon/anovulasyon tanısı koymak için sadece menstrüasyon tarihi genellikle yeterlidir. Ovüle olan kadınların, genellikle 21-35 gün arası değişen düzenli adet döngüleri vardır. 21 günden kısa sürede veya 35 günden uzun sürede menstrüasyon ovulatuvar

disfonksiyonu gösterebilir. Ovulatuar disfonksiyonu olan kadınlarda, ovulatuar fonksiyonu uyarmayı ve iyileştirmeyi amaçlayan çeşitli tedavi stratejileri mevcuttur.

Ovulasyonun meydana gelip gelmediğini ve ne zaman meydana geldiğini belirlemek klinisyen için önemlidir. Hiçbir test, ovulasyonun olduğunu kanıtlayamaz, ovulasyonun gerçekleştiğinin tek gerçek kanıtı gebeliktir. Yaklaşık 28 günde bir düzenli adet gören ve adet öncesi premenstrüel semptomları olan (memelerde hassasiyet, şişkinlik, yorgunluk vb.) kadınlarda büyük olasılıkla ovulasyon olmaktadır. Adetlerini böyle tarif etmeyen kadınlarda ovulasyonun laboratuvar değerlendirmesi yapılabilir. Ovulasyon genellikle, beklenen adetten yaklaşık bir hafta önce ölçülen mid luteal faz serum progesteron seviyesi ile teyit edilir. Yani menstrüel siklusu 28 gün olarak alırsak serum progesteron seviyesi 21. gün bakılmalıdır. Progesteron seviyesi >3 ng/mL olması bize ovulasyon olduğunu düşündürür (11). Serum progesteron seviyesi, ovulatuar fonksiyonun değerlendirilmesinde en objektif ve en güvenilir testtir (3).

Ovulasyonun değerlendirilebileceği bir diğer test, üriner ovulasyon tahmin kitleridir. Kadınlar, bu testleri eczaneden reçetesiz bir şekilde temin edebilmektedir. Bu kitler lüteinizan hormona(LH) spesifiktir, LH pikinin zamanını belirlemede oldukça etkindir. Bu kitlerin sabah ilk idrarla yapılması önerilmektedir. Hastanın tercihinine göre günde bir veya sabah-akşam olmak kaydıyla iki kez yapılabilir. Bu kitlerde %5-10 arası yanlış pozitif ve negatiflikler olabilir. Bu hastalar için stresli bir durum olabilir. Bu gibi durumlardan şüphelenildiğinde serum konsantrasyonu ile teyit edilmelidir.

Bazal vücut ısısı, istirahatteki vücut sıcaklığıdır. Genellikle, her sabah, uyandıktan sonra ve yataktan kalkmadan ölçülür. Normal aralığı $35,5-37,7$ °C arasındadır. Ovulasyon testi olarak kullanılması, progesteron hormonunun termojenik etkisine dayanmaktadır. Ovulasyondan sonra bazal vücut ısısı artar. Bazal vücut ısısı, tipik olarak siklusun foliküler fazı sırasında düşüktür ve $36,1-36,6$ °C arasındadır, luteal fazda ılımlı fakat fark edilebilir bir şekilde artar($0,4-0,8$ °C). Menstrüasyon dönemi başlangıcından hemen önce ve sonrasında bazal seviyelere düşer. Bazal vücut ısısı ile takip edilen siklularda, gebelik ihtimalinin en yüksek olduğu zaman aralığı; midsiklus dönemindeki bazal vücut ısısı yükselmesinden önceki 7 günlük aralıktır. Bu yöntem çok güvenilir olmamakla birlikte avantajı düşük maliyetli olmasıdır. Günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir (5).

Ovulasyonu değerlendirmedeki diğer yöntemler; transvajinal ultrasonografi ile folikül takibi ya da uterin duvarda sekretuar fazı tanımlamak için endometriyal biyopsi gibi yöntemler invaziv ve pahalı yöntemler olduğu için tercih edilmezler. Transvajinal ultrasonografi ile folikül takibi; hem klinisyenin zaman ayırması ovulasyona yakın günlerde hastayı neredeyse her gün görmesini gerektirir, hem de hastanın çok sık hastaneye başvurması gerektirdiği için uygulanması zordur ancak ovulasyonu anlamının en doğru yöntemidir (12). Preovulatar folikül, ovulasyona yakın zamanda yaklaşık olarak günde 2 mm (1-3 mm/gün) civarında büyür. Ovulasyon olduktan sonra kenarları düzensizleşir, boyutu küçülür ve Douglas poşunda serbest sıvı miktarında artış olur (13,14).

ii. Over Rezervi

Over rezervi; herhangi bir zamanda overde var olan foliküllerin sayısı ve kalitesidir. Oositin kalitesini; genetik faktörler, yaşam tarzı, çevresel faktörler, medikal hikaye, endometriozis, over cerrahisi, kemoterapi ve radyoterapi etkileyebilmektedir (15). Azalmış over rezervi; genellikle düşük oosit kalitesi, düşük oosit miktarı ve azalmış fertilite anlamına gelir (16). Günümüzde değişen hayat koşulları nedeniyle, gebeliğin daha geç yaşlara ertelenmesi söz konusudur ve infertil bir kadının ilk değerlendirmesinde over rezervinin belirlenmesi büyük bir önem taşımaktadır. Over rezervini değerlendirmek için ideal bir yöntem yoktur fakat uluslararası kuruluşların belirlediği bazı rehberler bize yol gösterebilir (16,17). Over rezervinin değerlendirilmesinde sıklıkla menstrüasyonun 3. günü(foliküler faz) bakılan FSH(folikül stimüle edici hormon) ve E2(stradiol) değerleri, siklusun herhangi bir günü bakılan AMH değeri ve CCCT gibi testler kullanılmaktadır.

İdeal bir over rezerv testi; kullanışlı, tekrarlanabilir, ucuz, sikluslar arası ve siklus içi variabilitesi az olmalı, yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmalı ve infertilite tedavisinde OHSS gelişim riskini ngrebilmelidir.

Tablo-3'te kullanılan over rezerv belirteçleri gösterilmiştir.

Statik Testler	Dinamik Testler
Yaş	Clomiphene citrate challenge test (CCCT)
Bazal serum FSH seviyesi	GnRH agonist stimulation test (GAST)
Bazal serum E2 seviyesi	Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT)
Bazal FSH/LH oranı	
Bazal serum İnhibin B seviyesi	
Serum AMH seviyesi	
Over volümü	
Bazal antral folikül sayısı	
Over stromal kan akımı	

Tablo-3 : Over rezerv belirteçleri

Aşağıda over rezerv testleri özetlenmiştir:

a) Statik Testler:

- Yaş: Artan yaş ile birlikte over rezervinde bir düşüş olmaktadır. Oosit kalitesini gösteren en önemli belirteç kadının yaşıdır.
- Bazal serum Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) seviyesi: FSH, GnRH pulsatil uyarımı sonucu hipofizden salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Erken foliküler fazda (ortalama siklusun 3. günü) bakılan serum FSH değeri en sık uygulanan ve en basit over rezervi ölçüm testidir (18,19). Genellikle klinisyenler adet 3. günü bakılan serum FSH değerini 10-15 IU/L üzerinde anormal kabul etmektedir. FSH'nın bir kez bile yüksek saptanması zayıf over rezervi yönünden anlamlı kabul edilir (20). FSH ve FSH/LH değeri yükseldikçe IVF (in-vitro fertilizasyon) süresince, toplanan oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum olasılığı azalmaktadır (18,19,21). FSH değerleri sikluslar arasında dalgalanma gösterebilir (21,22).
- Bazal serum Östradiol(E2) seviyesi: Östradiol, foliküler faz boyunca overden salgılanır. Erken foliküler fazda(siklusun 3. günü) serum östradiol seviyesi over

rezervi hakkında bilgi verir. Serum E2 seviyesinin < 45 pg/ml olması gerekir. FSH gibi 3. günde ölçülen serum E2 (östradiol) düzeyinin yüksek olması (özellikle 80 pg/ml üzeri) klinisyeni düşük over rezervi hakkında uyarır (23). Erken serum östradiol artışı, FSH değerini baskılayarak artmış değerleri maskeleyip, FSH değerini sanki normal gibi gösterip, over rezervi sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir. Bu nedenle 3. gün bakılan her iki değerin yüksek olması veya E2'nin yüksek olup FSH'nın normal olması over yanıtının kötü olacağının belirticidir. Önceki sıklıktan kalan ve persiste eden kistik yapı E2 seviyelerinin yüksek ölçülmesine neden olabilir ki bu tezimin ana konularından birini oluşturmaktadır (24,25). Over rezervini tahmin etmede tek başına serum E2 seviyesi yeterli değildir. Diğer parametrelerle kombine etmek gerekmektedir (26).

- Bazal serum İnhibin B seviyesi: İnhibin B, granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır. İnhibin-B; FSH salınımını inhibe etmektedir. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile inhibin-B seviyesi azalmaktadır. 45 pg/ ml altında saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük ve siklus iptal riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (23,27).
- Serum Anti-Müllerian Hormon(AMH) seviyesi: Anti-Müllerian Hormon, diğer adıyla Müllerian İnhibe Edici Faktör TGF- beta ailesiden dimerik bir glikoproteindir. Erkek cinsinde fetal seks farklılaşması döneminde sertoli hücreleri tarafından salgılanmaktadır ve müllerian kanalların inhibisyonuna neden olmaktadır (28). Büyüme sırasında, AMH'nın, preantral ve erken antral foliküllerden salgılandığı belirlenmiştir (29,30). Kadınlarda 6mm'den küçük antral foliküller AMH salgılamaktadır. Over aktivitesi üzerine düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda; serum AMH seviyeleri ile elde edilen oosit sayıları paralellik göstermektedir. AMH, FSH'daki artıştan yıllar önce düşüş gösterir. Over rezervinin daha hassas bir belirticidir. Eşik değeri hakkında tartışmalar devam etmektedir. AMH için *cut off* değer 0.7–1.3 ng/ml (5.0–9.3 pmol/l) olarak önerilmiştir (31). Over rezerv tahmininde diğer parametrelere göre daha yeni ve henüz rutin kullanıma girmemiş bir hormondur (32,33). Over rezervini göstermede güvenilir bir belirticidir. Sikluslar arasında ve siklus içinde çok az değişkenlik gösterir, gonadotropinden etkilenmez (34).

b) Dinamik Testler:

- Klomifen Sitrat Uyarma Testi (Clomiphene Citrate Challenge Test, CCCT): CCCT, 3. gün FSH seviyesi normal olan kadınlarda, düşük over rezervi tanısı için kullanılır. Siklusun 3. gününde bazal FSH değeri ölçülür. 5.-9. günler arasında 100 mg/gün klomifen sitrat oral olarak kullanılır. 10. günde FSH seviyesi tekrarlanır. FSH <10-12 mIU/ml olmalıdır. Klomifen sitrat ile folikül gelişiminin uyarılmasına cevap folikülden E2 salgılanması beklenir. Artan E2'nin, FSH'yı baskılayarak artışını engellemesi gerekmektedir. Düşük over rezervi olan kadınlarda, hipofiz daha belirgin FSH artışı ile tepki verir ve yükselen E2 seviyesi FSH'yı hemen geri çekemez. FSH değeri normalden yüksek ve anormal klomifen sitrat testi sonucu over rezervinin azaldığını düşündürür (35). CCCT'de 10.gündeki FSH'nın bazal 3. gün değerine göre artmış olması(>12 IU/L) ve 3. ve 10.gün FSH değerleri toplamının >26 IU/L üzerinde olduğu durumlarda gebe kalma ve klinik gebelik oranlarının düştüğü saptanmıştır (36). CCCT'nin güvenilirliği ve kullanımı klinik pratikte sınırlıdır (23)
- GnRH Analogu Stimülasyon Testi (GAST): Menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde GnRH agonisti verilir. Bu '*flare up* etki' ile FSH, LH ve E2 artışına neden olur. E2 artışı over rezervi için indirekt göstergedir. Overde folikül sayısı az ise, GnRH agonisti daha az seviyede E2 artışı yapar (37). Uygulamadaki zorluk ve pahalı olması nedeniyle pratik kullanımda sıklıkla yeri yoktur (38).
- Ekzojen FSH Over Rezerv Testi(Exogenous FSH Ovarian Reserve Test, EFORT): Menstrüel siklusun 3. gününde FSH, E2 ve inhibin düzeyleri ölçülür. 300 IU rekombinant FSH uygulandıktan 24 saat sonra FSH, E2 ve inhibin düzeyleri tekrar ölçülür. E2 değerinde % 20 ve üzeri artış over rezervinin iyi olduğunu gösterir (39). Kullanılan eşik değeri, bazal FSH için ≤ 11 IU/l ve E2 artışı için 30pg/ml dir (39)

CCCT, EFORT ve GAST pahalı, invaziv ve sonuçları her zaman çok net değerlendiremeyen testlerdir. Over rezervini öngören diğer testlerden daha değerli değildir. Ayrıca farklı siklularda farklı sonuçlar görülebilmektedir. Over rezervinin değerlendirilmesinde rutin olarak bu testlerin kullanılması önerilmemektedir.

c) Ultrasonografik Over Ölçümleri: Temel olarak over volümü ölçümü, antral folikül sayısı(AFC) ölçümü ve over stromal kan akımının değerlendirilmesini içerir.

- Over volümü: Yaş ile birlikte antral folikül sayısının azalması ve over volümünün de azalması beklenir. Foliküler kaybın artmaya başladığı özellikle 35 yaşından menopoza kadar olan süreçte over volümünde azalma olması beklenmektedir. Benzer yaştaki fertil ve infertil grupta over volümü ölçümü yapılan bir çalışmada; infertil gruptaki kadınların over volümü daha düşük bulunmuştur (40).
- Antral Folikül Sayısı(AFC): Antral folikül, ultrasonografik olarak tanımlanabilen 2-10mm arasındaki folikülleri tanımlamaktadır. Yaş ile birlikte antral folikül sayısında azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (41). AFC, 37 yaştan önce bir yılda yaklaşık % 4,8'lik bir gerileme gösterirken, daha sonraki yaşlarda bu gerileme % 11,7'ye yükselmektedir (42). Her iki overde toplam 15 veya daha fazla antral folikül izlenirse over cevabının iyi olacağı düşünülür. Her iki overde toplam 5 veya daha az antral folikül izlendiği durumlarda over yanıtının kötü olacağı öngörülür (43,44). Ancak AFC ölçümü, kişiye ve ultrason cihazına bağımlı olması nedeniyle subjektif ve tutarsız ölçümlere neden olabilmektedir (45).
- Over Stromal Kan Akımı: Transvajinal doppler ultrasonografi ile ölçülen over stromal pik sistolik hızı (PSV); hem erken foliküler fazda, hem de pituiter supresyon ile pozitif ve bağımsız bir korelasyon vardır (46).

Over rezerv testlerinden AMH ve AFC'nin kötü over yanıtını tahmin etmede, en iyi parametreler olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, yaş dışında over rezerv testlerinden hiçbirinin gebeliği öngöremediği belirtilmiştir (47).

Yardımcı üreme tekniklerinde, düşük over yanıtın altında kötü over rezervi yatmaktadır. Kötü ovaryen yanıtın tanımlanması için Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) konsensusu ile Bologna kriterleri belirlenmiştir. Bologna kriterleri aşağıda tanımlanmıştır (48). Belirtilen üç kriterden en az ikisini sağlayanlar kötü ovaryen yanıt veren hastalar olarak kabul edilmektedir.

1. İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya zayıf ovaryen yanıt için diğer risk faktörlerinin olması

2. Önceki kötü ovaryen yanıt öyküsünün olması (in-vitro fertilizasyon yöntemleri ile < 3 oosit toplanmış olması)

3. Anormal ovaryan rezerv testi olması (Antral folikül sayısı (AFC) 5-7'den az olması, AMH<0.5-1.1)

iii. Tubal ve Peritoneal Patolojiler

Tubal hasar; pelvik inflamatuvar hastalık(PIH), cinsel yolla bulaşan hastalık(CYBH), tubal cerrahi, ektopik gebelik ve komplikasyonları, septik abortus ve rüptüre apandisit gibi pek çok farklı durumda görülebilir. Bunlar içerisinde pelvik enflamatuvar hastalık, tubal faktör nedenli infertilitenin ve ektopik gebeliğin en sık nedenidir.

İnfertilite gelişiminde temel mekanizma; sperm ve ovumun transportunu engelleyen anatomik anormalliklerdir. Proksimal patolojilerde; sperm fertilizasyon bölgesi olan tubal bölgeye geçemeyecektir. Distal patolojilerde ise overden atılan ovum tubalar tarafından tutulamayacaktır. Proksimal tıkanıklıklarda genellikle ya hep ya hiç kanunu geçerlidir. Distal tıkanıklıklar ise hafif, orta veya ağır olarak sınıflandırılırlar.

Proksimal tubal hasarı olan hastalarda; IVF tercih etmek daha doğru bir yaklaşım gibi gözükmemektedir (49,50). Distal tubal hasarı olan hastalarda tedavi seçimi hasarın bölgesine bağlı olarak değişebilir. Hasar hafif ise, operasyon sonrası gebelik oranları %40-50 oranında artabileceği için cerrahi denenebilmektedir. Hasar distalde ve şiddetli ise, en uygun tedavi seçimi IVF olabilir.

Tanısal yararları nedeniyle, tubal açıklığın değerlendirilmesinde birinci basamak test olarak histerosalpingografi(HSG) tercih edilmektedir (51). HyCoSy tercih edilebilecek bir alternatiftir. Test seçimi, hastanın uygunluk durumuna göre belirlenir. HSG; proksimal ya da distal tubal tıkanıklığı değerlendirmek için standart testtir (52,53). HSG'de, uterus ve fallop tüplerini doldurmak için suda veya yağda çözünen kontrast madde kullanılır ve bunlar daha sonra floroskopi (iyonizan radyasyon) kullanılarak görüntülenir. HSG ayrıca uterin kavite hakkında da klinisyene bilgi verir. HSG, peritubal yapışıklıkları veya endometriozisi saptamak için kullanışlı değildir (52).

Histerosalpingo-kontrast sonografide (HyCoSy), ekojenik kontrast maddenin transservikal enjeksiyonundan önce ve sonra uterus, tüpler ve adneksin ultrasonografik olarak görüntüleri

alınır. Bu görüntüleme yöntemi; tubal durum, uterin kavite, overler ve miyometriyum hakkında bilgi edinmek için tercih edilebilecek güvenli, iyi tolere edilen, hızlı ve kolay bir yöntemdir (54).

Laparoskopi, tubal ve peritoneal değerlendirmenin altın standart tanı yöntemidir. Ancak diğer tekniklere göre daha invaziv, daha pahalı, komplikasyonları olabilen bir yöntemdir. Histeroskopi ile birlikte yapılmadığı sürece uterin kavite hakkında bilgi sağlama olasılığı sınırlıdır. Laparoskopi ile pelvik adezyonlar ve ultrasonografi ile görülmeyen endometriotik odaklar görülebilir. Ayrıca işlem esnasında tubal geçirgenliğin değerlendirilmesi için transservikal olarak verilen metilen mavisi kullanılabilir (55).

iv. Uterin ve Servikal Faktör

Uterin faktör; kadın infertilitesinin görece olarak daha nadir bir nedenidir ancak her zaman aklımıza gelmesi gerekir. İnfertil kadınların gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Uterin faktörün en sık nedenleri arasında; endometrial polipler, uterin adezyonlar, leiomyomlar ve uterin anomalilerdir.

Endometrial polipler, uterin kaviteye doğru büyüme paterni gösteren endometrial büyümelerdir. İnfertil kadınlarda, %3-5 oranında gözükmemektedir (56). Endometrial poliplerin gerçek prevalansı infertil kadınlar arasında bilinmemektedir. Tedavisi; histeroskopik olarak endometrial polibin eksize edilmesidir.

İntrauterin adezyonlar, asemptomatik olabilir. Ancak menstrüel bozukluklar (hipomenore, amenore, dismenore), tekrarlayan gebelik kaybı ve infertilite ile ilişkili de olabilir(57) . İntrauterin adezyonlar, küretaj gerektiren abortuslar ya da rest plasenta gibi tekrarlayan küretaj gerektiren işlemler ile oluşabileceği gibi abdominal, histeroskopik veya laparoskopik myomektomi gibi uterin cerrahiler, genital tüberküloz gibi uterin enfeksiyonlar sonucu da oluşabilmektedir. İntrauterin adezyonların varlığı Asherman Sendromu olarak isimlendirilmektedir. Tedavide intrauterin adezyonların histeroskopik olarak kesilmesidir (58).

Uterin myomlar, benign düz kas tümörleridir. Üreme çağındaki kadınların %70'inde ve infertil kadınların %5-10'unda görülebilmektedir (59). Submüköz leiomyomların klinik gebelik ve doğum oranları üzerine etkisinin olumsuz olduğu kabul gören teoridir. Ancak

intramural myomların etkisi halen tartışmalıdır. Subseröz myomların gebeliğe etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Konjenital uterin anomalilerin, gebelik kayıpları ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tüm konjenital anomaliler göz önüne alındığında septat uterus en sık görülenidir. Preterm doğum, prezentasyon bozuklukları, birinci ve ikinci trimester kayıpları ile ilişkili olabilir (60). Histeroskopik olarak onarımı nispeten kolaydır. Ayrıca arkuat uterus, bikornuat, unikornuat ve didelfis uterus da görülebilmektedir.

Servikal mukus yapısı, infertil hastalarda önem teşkil etmektedir. Görevlerinde biri anormal morfolojideki spermleri ayırtmaktır. Ayrıca, sperm için bir rezervuar görevi de görebilmektedir. Mukus; dönemden döneme değişen yoğunlukta olmak kaydıyla jel yapıda bir glikoproteindir. Kıvamı özellikle hormonlarla değişim gösterir. Östrojen, servikal mukus miktarını ve akışkanlığını artırarak sperm geçişine yardımcı olur. Progesteron ise; servikal mukus üretimini azaltır ve daha katı bir hale gelmesini sağlar. Bu değişim, ovulasyon olduktan sonra diğer spermlerin geçişini engellemek içindir. Yoğun ve katı bir servikal mukus sperm geçişini ve böylelikle gebeliği olumsuz etkiler. IUI ile servikal faktör önemli ölçüde ekarte edilebilir.

d. Erkek İnfertilitesi

İnfertil çiftlerin yaklaşık %35'inde kadın nedenli infertiliteye erkek faktörü de eşlik eder, yaklaşık %10 çiftte ise erkek faktör infertilitenin saptanabilen tek nedenidir.

Erkek infertilitesine sahip birçok erkekte oligozoospermi (referans aralıklarına kıyasla ejakülatta düşük sayıda sperm hücresi) veya azospermi (ejakülatta sperm hücresi olmaması) bulunurken, bazı infertil erkeklerin sperm sayıları normaldir. İnfertil erkeklerin %80'inden fazlasının sperm konsantrasyonu düşük ve sperm kalitesi düşüktür. İnfertil erkeklerin küçük bir kısmı normal sperm konsantrasyonlarına ancak düşük sperm kalitesine sahiptir ve infertil erkeklerin diğer bir kısmı normal sperm konsantrasyonlarına ve normal hareketlilik ve morfolojiye sahiptir.

Erkek faktör infertilitesi nedenleri dört ana başlıkta toplanabilir:

- Sistemik ve endokrinolojik bozukluklar: Genellikle sekonder hipogonadotropik hipogonadizm ile kendini gösterir. %2-5 oranında görülür.
- Spermatogenez sırasında primer testiküler bozukluklar: %65-80 oranında görülür. Bunların çoğunluğunu idiyopatik disspermatogenez oluşturur.
- Sperm transport defektleri: %5 oranında görülür.
- İdiyopatik erkek infertilitesi: %10-20 oranında görülür. Bu durumu, idiyopatik disspermatogenezden ayırt etmeliyiz. İdiyopatik erkek infertilitesi, normal semen analizi olan ve infertilite için belirgin bir nedeni olmayan infertil bir erkeği tanımlarken, idiyopatik disspermatogenez olan infertil erkeklerde anormal semen analizleri vardır.

İnfertil bir erkeğin ilk değerlendirmesinde detaylı bir anamnez alınmalıdır, fizik muayene yapılmalıdır ve semen analizi istenmelidir. Ayrıca gerekli görülmesi halinde; endokrinolojik testler, genetik testler ve testislerin ve yardımcı bezlerin ve kanalların görüntülemeleri istenebilir.

Anamnezde, erkek partner hakkında önceki hastalıklar ve hipogonadizmle ilişkilendirilebilecek cerrahi prosedürler hakkında sorular sorulmalıdır. Ayrıca testis inişi, pubertal gelişim, vücut kıllarının dökülmesi veya traş sıklığında azalma olup olmaması(cinsel gelişim öyküsü), kronik ciddi sistemik hastalık ve majör kafa veya pelvik travma öyküsü, kabakulak orşiti öyküsü, CYBH öyküsü , genitoüriner sistemik hastalıklar(öz. prostatit), vazektomi veya orşiektomi gibi cerrahi işlemler, alkol, tütün, bağımlılık yapıcı madde, anabolik steroidler, kortikosteroidler, pestisit maruziyeti mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca libido, ilişki sıklığı ve önceki eşi varsa doğurganlık değerlendirmesi yapılmalıdır.

Fizik muayene, genel sağlık, obezite ve erkek infertilitesinin yaygın olmayan nedenleri olan endokrinopatilerin (örneğin; tiroid disfonksiyonu veya Cushing sendromu) bariz bulgularını belirlemek için genel tıbbi muayeneyi içermelidir.

Semen analizi; infertil bir çiftin erkek değerlendirmesinin anahtar laboratuvar testidir. Semen örneği, 2-7 günlük cinsel perhizden sonra alınmalıdır. Hasta mümkünse semen analizinin yapılacağı merkezde numuneyi vermelidir. Mümkün değilse, numune evde toplanabilir ve alındıktan sonraki bir saat içinde laboratuvara teslim edilebilir. Semen

numunelerindeki sperm konsantrasyonlarının doğal değişkenliği nedeniyle, en az bir hafta arayla en az iki numune alınmalıdır. Semen analizi, tercihen Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesine İlişkin Laboratuvar El Kitabı'nda açıklanan standart yöntemler kullanılarak yapılmalıdır (61).

WHO, semen analizleri için referans limitleri yayınlamıştır (62). 2001 WHO İnsan Semeninin İncelenmesi ve İşlenmesi için Laboratuvar EL Kitabı'na göre Tablo-4'te bu referans değerler özetlenmiştir (63).

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü(mL)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı(10^6)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu(10^6 /mL)	15 (12-16)
Total motilite(PR+NP, %)	40 (38-42)
Progresif motilite(PR, %)	32 (31-34)
Vitalite(canlı sperm, %)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi(normal formlar, %)	4 (3.0-4.0)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit(10^6 /mL)	<1.0
MAR testi(%)	<50
İmmunobead testi(%)	<50
Seminal çinko(μ mol/ejakülat)	>2.4
Seminal früktoz(μ mol/ejakülat)	>13
Seminal nötral glukozidaz(mU/ejakülat)	>20

Tablo- 4: Semen analizi için en düşük referans değerleri(5. Persantil ve %95 güven aralığı)

Düşük sperm konsantrasyonu olan infertil bir erkekte, endokrinolojik değerlendirmede; serum total testosteron, LH ve FSH ölçümü yapılabilir (64,65). Serum total testosteron sabah 8:00- 10:00 arasında alınan bir kan örneğinde ölçülmelidir.

Skrotal ve transrektal ultrason; hastada normal testis hacimleri varsa, muayenede palpabl vaz deferentisi varsa, normal serum testosteronu, FSH ve LH ve azospermi varsa, olası tanı obstrüktif azospermidir. Ejakülatör kanal obstrüksiyonu, dilate seminal vezikülleri gösteren skrotal veya transrektal ultrason ile tanınabilir (66,67). Transrektal ultrasonografi

obstrüktif azospermiyi saptamada daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68). Obstrüktif azospermisi olan hastalar ileri değerlendirme ve tedavi için infertilite konusunda uzmanlaşmış bir üroloğa yönlendirilmelidir.

Genetik testler; hastanın klinik durumuna bağlı olarak karyotiplemeyi, Y kromozom mikrolelesyonlarını ve kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici(CFTR) mutasyonlarını test etmeyi içerir.

Anormal sperm test sonuçlarını değerlendirirken kullandığımız bazı kelimeler bulunmaktadır.

Oligozoospermi; <20 milyon spermatozoa/mL , astenozoospermi; <%50 motil spermatozoa ve teratozoospermi; <%4 normal morfoloji olarak isimlendirilir. Birliktelikleri sık görülmektedir. Genellikle her üç patoloji aynı anda görülür ve bu durum oligo- astenoteratozoospermi (OAT) olarak adlandırılır. Azospermi; standart mikroskopik incelemede sperm yokluğu, aspermi; hiç ejakülat olmaması durumudur.

e. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, bir çiftin ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine rağmen; 35 yaş altı kadınlarda 12 ay boyunca ve 35 yaş üzeri kadınlarda 6. aydan sonra gebelik elde edilememesi ve bunun için bir neden bulunamaması şeklinde tanımlanır (69,70). Açıklanamayan infertilite demek için; ovulasyon durumu, tubal patens, uterin kavite, semen analizi ve over rezervi pratik olarak normal olarak değerlendirilmiş olması gerekir.

Bu çiftlerin, açıklanabilir bir neden olmamasına rağmen neden gebe kalamadıklarına dair çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bazı kadınlarda, folikül gelişimi, ovulasyon ve luteal fazda değişiklikler bildirilmiştir(71,72). Bazı çiftlerde, erkek partnerin semen analizi sperm konsantrasyonu ve motilite için alt sınırdaki bir değer gösterebilir (73). İmplantasyon başarısızlığı, hafif servikal faktör, sperm ve oosit için transport ve interaksiyon problemleri de diğer olası sorunlardır (74). Açıklanamayan infertilite vakalarının çoğu, muhtemelen, her biri kendi başına doğurganlığı önemli ölçüde azaltmayan fakat birden fazla faktör bir araya geldiğinde gebelik oranının azalmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca defektif endometrial

reseptivite, açıklanamayan infertilite ve rekürren gebelik kaybıyla ilişkilendirilebilir (75). Bu durumun tespiti için klinik ya da laboratuvar testi bulunmamaktadır.

Açıklanamayan infertilitede, değişik tedavi yaklaşımları mevcuttur. Çiftler, detaylı bir anamnez(önceki aldığı tedaviler mutlaka sorgulanmalı), klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinden sonra çeşitli tedavi yaklaşımları tercih edilebilir. İlk olarak ekspektan yaklaşım uygulanabilir. Prospektif olarak ekspektan yaklaşımla takip edilen açıklanamayan infertil çiftlerin %1-3'ü her ay spontan olarak gebe kalmaktadır (76). Ayrıca ekspektan yaklaşım için uygun görülen hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir. Bu hastalara sigara bırakılması önerilmelidir. Vücut kitle indeksi yüksek ise kilo vermesi sağlanmalıdır. Aşırı kafein tüketimi ve alkol alımı hakkında uyarılmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri ile gebe kalamayan çiftlere aktif tedavi önerilir. Kломifen sitrat(CC) tek başına veya intrauterin inseminasyon(IUI) ile kombine şekilde kullanılabilir. Kломifen ile ovulasyon indüksiyonunun en sık komplikasyonu multiple gestasyondur. Yapılan çalışmalarda kломifen ile ovulasyon indüksiyonunun gonadotropin ile indüksiyon kadar başarılı olmadığı gösterilmiştir (77). Aromataz inhibitörleri(AI) ve IUI tedavisi kломifen sitrat+IUI tedavisinden fayda görmeyen ve IVF veya gonadotropin tedavisi alamayan hastalarda tercih edilebilir. Aromataz inhibitörleri, kломifen sitrat ile karşılaştırıldığında benzer klinik gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarına sahiptir (78–80). Ayrıca AI ve CC oral kullanılır ve enjeksiyon ile kullanılan tedavilere göre daha ucuzdur.

Bir basamak sonraki tedavi seçeneği; sadece gonadotropin ve gonadotropin+IUI seçenekleridir. Bu tedavilerin başarısızlığı halinde in-vitro fertilizasyona(IVF) geçilmelidir. IVF, bu tedaviler arasında en yüksek gebelik oranına sahiptir. %40'a varan canlı doğum ile sonuçlanan bir yöntemdir (81). Ancak aynı zamanda en pahalı tedavi yöntemidir.

f. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulatuvar bozukluklar, infertilite şikayeti olan çiftlerin yaklaşık %18-25'inde görülmektedir (82). Anovulasyon tanısı genellikle kolaylıkla konabilir. Düzensiz, önceden bilinmeyen aralıklarla veya seyrek adet gören kadınlarda tanı koymak kolaydır. Özellikle bir teste gerek yoktur. Ovulasyon olup olmadığı şüphesi olan vakalarda, ovulatuvar fonksiyon

testleri yapılabilir. Ovulasyon her menstrüasyonda meydana gelmeyebilir, spontan gebelik olasılığı düşüktür.

Ovulasyon indüksiyonu başlanacak hastanın ovulasyon durumu net bir biçimde ortaya konmalı ve kullanılacak ajan bu duruma göre tercih edilmelidir. Anovulasyonun çok çeşitli nedenleri vardır: hipofizer veya ovaryen tümörler, tiroid bozuklukları, hiperprolaktinemi, adrenal bozukluklar, aşırı kilo alımı ya da kaybı, aşırı egzersiz, polikistik over sendromu (PCOS) ve obezite bu durumlara örneklerdir. Anovulasyonun tanı ve tedavisinin yapılmaması özellikle uzun dönemde önemli sağlık sorunlarına yol açabilir. Anovulatuvar kadınların ovulasyon indüksiyonu ile gebelik elde etmesi reproduktif endokrinolojinin en büyük başarılarından biridir ve günümüzde bu konuda kullanılan ilaç çeşitliliği oldukça fazladır.

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflamasına göre ovulatuvar bozukluklar dört grup olarak sınıflandırılmaktadır (83) (Tablo 5):

Grup I (Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon)	Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
Grup II (Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon)	Östrojenik ovulatuvar disfonksiyon(PCOS)
Grup III (Hipergonadotropik anovulasyon)	Ovaryen Yetmezlik
Hiperprolaktinematik Anovulasyon	

Tablo-5: Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırması(WHO Sınıflaması)

i. Anovulatuvar Hastalıkların Sınıflandırması

- 1) WHO Grup I (Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon):** Hipotalamik amenore olarak da isimlendirilir. Bu grupta kilo kaybı, yoğun stres, yeme bozuklukları, Kallman Sendromu ve izole hipotalamik defektleri içerir. Hastalarda hipogonadotropik hipogonadizm mevcuttur. Folikül stimüle edici hormon(FSH) ve östrojen(E2) düzeyleri düşük; prolaktin(PRL) düzeyleri normal olarak değerlendirilir.
- 2) WHO Grup II (Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon):** Normogonadotropik normoöstrojenik anovülasyon görülür. Bu kategorideki kadınların hemen hemen hepsi PCOS'tur. PCOS anovulasyonun en sık nedenidir.

- 3) WHO Grup III (Hipergonadotropik anovulasyon):** Bu grupta ovaryen yetmezlik görülür. Amenore ve yüksek FSH değerleri izlenmektedir.
- 4) WHO Grup IV (Hiperprolaktinematik anovulasyon):** Yüksek prolaktin değerleri izlenmektedir.

Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon: Bu durumun hipotalamik nedenleri; fonksiyonel hipotalamik amenore(FHA) ve izole gonadotropin salgılatıcı hormon(GnRH) eksikliğidir. Yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza gibi), egzersiz ve stres gibi pek çok faktör FHA'nın patogeneze katkıda bulunabilir (84). Amenoreye sahip bu gruptaki olgular anovulatuvar kadınların %5-10'unu oluşturur (84). Bu hastalarda laboratuvar bulguları olarak; düşük serum östradiol konsantrasyonları ve GnRH'nın azalmış hipotalamik salınımına bağlı düşük veya normal serum FSH değerleri görülmektedir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde bu hastalarda serum AMH değerleri normalden daha düşüktür. Anovulasyonu olan kadınlarda medikal tedaviden önce yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Hastalığın nadir olarak karşımıza çıkabilen bir başka formu ise; primer amenoredir. Doğuştan gelen GnRH eksikliğine bağlıdır. Bu duruma idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm denir ve anosmi eşlik etmesi durumunda Kallman Sendromu olarak isimlendirilir. Ayrıca hipotalamus veya hipofiz tümörleri de hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir.

Polikistik Over Sendromu(PCOS): Tüm anovulatuvar kadınların %70-85'ini oluşturmaktadır. Bu hastalarda serum östradiol ve FSH düzeyleri normalken, lüteinizan hormon (LH) düzeyleri normal veya yüksek saptanabilir (85). PCOS için tanı kriterleri belirlenmiştir ve "Rotterdam kriterleri" adı verilmiştir. Tablo-6'da Rotterdam Kriterleri özetlenmiştir.

Tanı için 3 kriterden en az 2'si mevcut olmalı:	
1. Oligo veya anovulasyon	
3. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm	
4. Polikistik overler	

Tablo-6: PCOS tanısı için Rotterdam Kriterleri(86)

PCOS olgularında; özellikle obez hastalarda kilo kaybı ile spontan ovulasyon kendi kendine geri dönebilir. Medikal ajanlarla tedavi başlanmadan önce kilo vermesi mutlaka önerilmelidir (87). Ayrıca bu hastalar, gebelik komplikasyonları ve suboptimal perinatal

sonuçlar nedeniyle ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce bozulmuş glukoz toleransı açısından taranmalıdır (88–90).

ii. Prematür Ovaryen Yetmezlik

Prematür overyen yetmezlik(POY); 40 yaşından önce menopoz durumu oluşmasıdır. Tüm kadınların yaklaşık %1'ini, anovulatuvar olguların ise %5-10'unu oluşturmaktadır. Genellikle, folikül havuzu, nedeni bilinmeyen hızlandırılmış folikül kaybı nedeniyle tükenir (91). Bu nedenler arasında; genetik nedenler, overyen toksinler, otoimmün sebepler, anormal foliküler stimölasyon yer almaktadır. İndüksiyon sonuçlarını iyileştirmek için kullanılan eksojen österojen, GnRH agonisti ya da androjenler ne yazık ki başarılı değildir (92). Günümüzde en etkili seçenek oosit donasyonu ile yapılan IVF'tir. Ayrıca bu hastalar östrojen eksikliğine bağlı olarak uzun dönemde artmış osteoporoz ve kardiyovasküler risk artışına sahiptir.

iii. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu

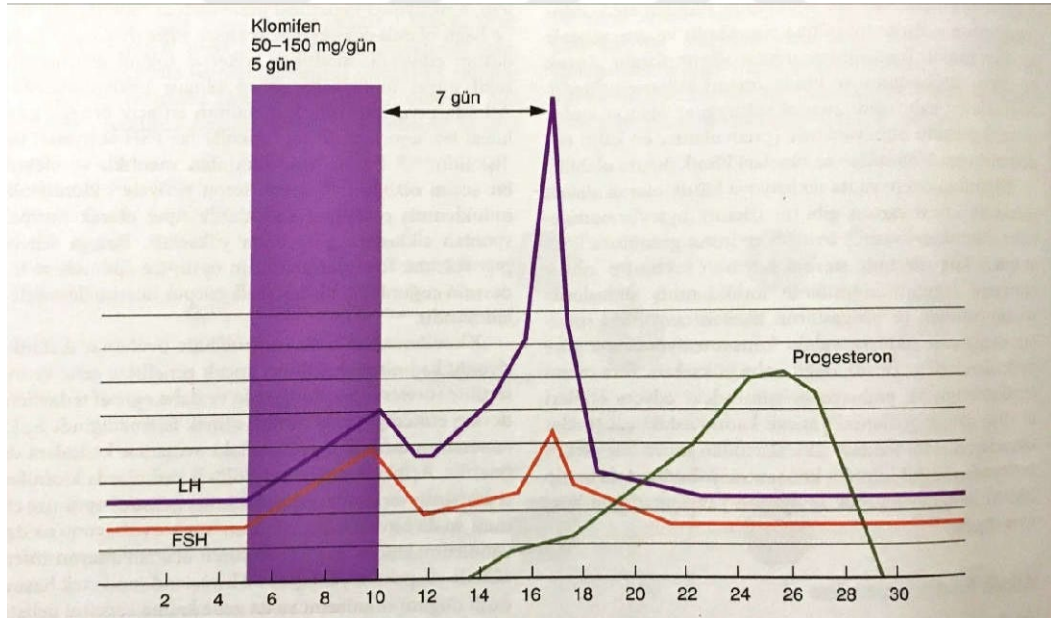
Klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyon amacıyla ilk kez 1961 yılında kullanıldı (93). 1967 yılında FDA tarafından infertilite tedavisi tarafından onaylanmıştır (93,94).

Klomifen sitrat, farmakolojik olarak hem östrojen agonisti, hem de antagonisti özelliği olan bir selektif östrojen reseptör modölatorü(SERM) olarak işlev gören nonsteroidal trifeniletillen derivesidir (95). Antagonist özelliği daha baskındır. Klomifen karaciğerde metabolize olur ve gayta ile atılır. Klomifen, enklomifen ve zuklomifen isimli iki farklı izomerden oluşur (95,96). Enklomifen daha potent bir izomerdir ve ovulasyon indüksiyonundan sorumlu izomerdir (95,97).

Klomifen, hipotalamus ve hipofizde östrojenik reseptörlere bağlanarak etki eder. GnRH'nın pulsatil sekresyonunu artırır. Hipofizde, gonadotropoların GnRH stimölasyonuna duyarlılığını da arttırabilir (98). Bu sayede LH ve FSH artar. *LH surge*, son dozdan ortalama 5-12 gün sonra oluşur. Klomifenin ayrıca periferik etkileri de mevcuttur. Ovulasyon indüksiyonu için çok faydalı olan santral etkilerine zıt olarak periferel bölgelerde anti- östrojenik etkiler meydana getirir. Klomifen tedavisi ile elde edilen gebelik ve ovulasyon oranları arasındaki dengesizliğin bu etkilerle açıklanabileceği söylenmektedir. Klomifenin endoserviks, endometrium, over, oosit ve embriyo üzerinde advers etkileri tanımlanmıştır ancak bu advers etkilerin kadınlarda önemli klinik sonuçları olduğuna dair kanıt yoktur.

Ayrıca klomifen tedavisi alan kadınlarda bozulmuş endometrial kalınlaşma da bildirilmiştir. Ancak klomifenle indüklenmiş sikluslarda, endometrial kalınlık; spontan ovulatuvar siklusları olan kadınlarla karşılaştırıldığında normal aralıktadır (73,99,100). Klomifen sitratın yaygın endikasyonları; WHO Grup II anovulasyonu olan hastalar(özellikle PCOS), açıklanmayan infertilite ve luteal faz defekti olan hastalardır.

Klomifen sitrat, genellikle 50mg/gün olarak başlanır, 250 mg/güne dek çıkılabilir. FDA'nın maksimum önerdiği günlük doz 100 mg/gündür. Adetin 2-5 günleri arası toplamda 5 gün süreyle kullanılır. Kullanım dozu ve hormonal değerleri şekil 3'te şematize edilmiştir. Gebelik elde edene dek 3-4 ay devam edilmelidir. 35 yaşından küçük ve infertilite süresi 2 yıldan az olan çiftlerde 6 ay süre ile devam edilebilir. 6 aydan uzun süre kullanımın bir faydası yoktur (101). Ovulasyon oranı %70-80 civarındadır (102,103). %70-75 kümülatif gebelik oranları 6 ila 9 tedavi siklusunda beklenebilir (102,104). Klomifen ile ovulasyon indüksiyonda başarısızlık nedenleri ileri yaş, infertilite süresi ve obezite gibi faktörlerdir.



Şekil-3: Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve hormonal değerler (105,106)

Klomifen genellikle iyi tolere edilir. Minör yan etkiler daha yaygın olsa da tedavi kesilmesini gerektirecek ölçüde büyük bir yan etki nadirdir. Geçici sıcak basmaları genellikle kısa tedavi süreleri ile sınırlıdır ve %10-20 kadında görülür (107). Diğer hafif ve daha nadir

yan etkileri; baş ağrısı, meme hassasiyeti, pelvik baskı hissi ya da ağrı ve bulantıdır. Bu semptomlar %2-5 arasında görülür. Görme bozuklukları nadirdir(%1-2) ve geri dönüşümlüdür. Kломifen tedavisinin ciddi komplikasyonları nadirdir.

Tedavideki en büyük risk, çoğul gebeliktir. Doğum defektleri ve konjenital anomalileri arttırdığına dair kanıt yoktur (108).

iv. Aromataz İnhibitörleri(Letrozol) ile Ovulasyon İndüksiyonu

Aslında postmenopozal meme kanserinin tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri, yeni bir ovulasyon indüksiyonu ajanı olarak karşımıza çıkmıştır. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanımı üzerine, klomifen sitrat alternatifi olarak 2000’li yılların başında ilk makaleler çıkmaya başladı (109). Bu makalelere göre letrozol, ovulasyon indüksiyonu için, klomifen sitratın başarısız olduğu özellikle anovulatuvar hastalarda etkilidir ve endometrium üzerinde olumsuz etkilerden kaçınıyor görünmektedir (109). İlk başlarda kullanımı tartışmalı olmasına rağmen, günümüzde letrozol PCOS’lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak tedavi olarak kabul görmektedir (78). Çünkü klomifen sitrata göre daha yüksek canlı doğum oranına sahiptir (110).

Etki mekanizmasına bakmak istersek; aromataz, sitokrom p450 bağımlı bir enzimdir. Aromataz inhibitörleri; androjenlerin östrojene dönüşümünü bloke eder. Ovaryen östradiol sentezi bloke olur ve bunun sonucunda hipotalamus ve hipofizde östrojenin *negatif feedback* etkisi azalır. FSH sekresyonu artar, foliküllerin büyümesini uyarır (111). Östrojen belli bir seviyeye ulaştığında, FSH baskılanır ve multiple folikül gelişimi engellenmiş olur (112). Periferde, androjenin östrojene dönüşmesini inhibe eder, androjenler intrafoliküler olarak birikir. Androjenler; intrafoliküler FSH reseptörlerinin ekspresyonunu artırır. Foliküler gonadotropin stimülasyonuna daha duyarlı hale gelirler.

Letrozol, genellikle PCOS hastalarında tercih edilir. Ovulasyon indüksiyonu sırasında ilk ajan olarak tercih edilebileceği gibi klomifen sitrat rezistansı gelişen vakalarda da tercih edilebilir. Ayrıca açıklanamayan infertilite ve endometrioze bağlı infertilitede kullanılabilir (80). Ayrıca kontrollü ovaryen stimülasyonda gonadotropinlerle kombine edilebilirler.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda genellikle, 5 günlük periyotta letrozol(günlük 2,5-7,5 mg) veya anastrazol(günlük 1 mg) uygulanmıştır. Anastrazol ile yapılan çalışmalarda anlamlı

olarak daha düşük ovulasyon oranı tespit edildi ve ilaç şirketleri ilacın geliştirmesini durdurdu (113). Bu nedenle letrozol, ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılan aromataz inhibitörüdür. Oral olarak kullanılır. Genellikle spontan ya da progestinlerle indüklenmiş menstrüasyon başlangıcından sonraki 3.-5. günde başlanır. Letrozol için başlangıç dozu 2,5mg/gün'dür. 2,5mg/gün ovulasyonu indükleyemezse, doz 5 gün boyunca maksimum 7,5mg olacak şekilde 2,5 mg artışlarla artırılabilir.

Letrozol genellikle iyi tolere edilir. En yaygın yan etkileri; baş ağrısı ve kramplardır. Letrozol alan kadınlar, klomifen alanlara göre daha fazla yorgunluk(%20) ve baş dönmesi(%12) bildirmektedir (114). Bununla beraber sıcak basması şikayeti klomifene göre daha az görülür (114).

Oral ajanlarla ovulasyon indüksiyonun en istenmeyen yan etkilerinden biri çoğul gebeliktir. Letrozolün kesilmesinden sonra serum FSH seviyelerinde hızlı bir düşüş beklense de, monofoliküler gelişim insidansı ve çoğul gebelik riski klomifen ile benzerdir(110). Çoğul gebelik riski %3-7'dir. Aromataz inhibitörleri ile ovulasyon indüksiyonu sonrası fetal anomali riskinin arttığına dair bir kanıt yoktur. Konjenital anomali açısından klomifen ve letrozolu karşılaştıran olgu serisinde fark bulunamadı (115). Letrozol, dikkatli bir şekilde kurallara uyularak kullanıldığında OHSS riski çok düşüktür.

v. Laparoskopik Ovaryan Drilling

Anovulatuvar infertil kadınlarda bir tedavi seçeneği olabilir. Bu işlemin tarihi, Stein ve Leventhal tarafından 1935'te yayınlanan klasik bilateral ovaryen kama rezeksiyonuna dek uzanmaktadır (116). Klomifen sitrat ve ekzojen gonadotropinlerin, ovulasyon indüksiyonu amaçlı kullanıma başlamasıyla bu işlem gözden düşmüştür. Son 20 yılda artan laparoskopik cerrahi ile bu işlem günümüzde yerini laparoskopik ovaryen drilling'e bırakmıştır. Bu yöntem oral ovulasyon indüksiyon ajanlarına dirençli anovulatuvar kadınlarda alternatif teşkil etmektedir. Bu işlemde elektrokoter veya lazer vaporizasyon gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir (117–119).(adezyon oluşturma riskinin en az olması için tuba-ovaryen aralığa uzak olacak şekilde ve her bir overe yaklaşık 3-6 bölgeden) Bu işlemin amacı over stromasına fokal destrüksiyon yaratarak, intraovaryen ve sistemik androjen miktarını azaltmaktadır. Androstenedion ve testosteron, postoperatif süreçte azalır (120,121). Bu endokrinolojik değişiklik, FSH düzeylerinde artışa neden olur. Bu cerrahi prosedürdeki asıl risk; postoperatif

adneksiyal adezyonlar ve over rezervinin azalmasıdır. Adezyonların risk ve şiddeti düşük olarak bulunmuştur (122,123). Kontrol laparoskopi ve adezyoliz önerilmemektedir. Ovaryen rezervi etkileyip etkilemediği ve erken menopoza yol açıp açmadığı hala tartışmalıdır. Yapılmış pek çok gözlemsel çalışmada; kadınların %40-90'ı laparoskopik ovaryen drilling sonrası ovule olmuş ve bu kadınların yarısı kadarı gebe kalmayı başarmıştır (124,125). Bu cerrahi işlem obez kadınlarda genellikle başarısızdır.

vi. Ekzojen Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu

Ekzojen gonadotropinler, gonadotropin eksikliği olan ve bir kademe düşük seviyedeki tedavilere cevap vermeyen kadınlarda ovulasyonu indüklemek için yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Bu ilaçlar çok etkilidir ancak pahalıdır, çoğul gebelik ve OHSS gibi ciddi komplikasyon riskleri taşır. Bu tedavi yöntemi özellikle yetkili ve deneyimli klinisyenlerce uygulanmalıdır.

Gonadotropin preparatları, idrardan elde edilebildiği gibi günümüzde sıklıkla rekombinant preparatlar olarak da kullanılmaktadır (126,127). Yaklaşık 50 yıl önce ilk kullanılan ekzojen gonadotropin preparatları; menopozal kadınların idrarından elde edilen ve eşdeğer miktarda(1:1) FSH ve LH içeren insan menopozal gonadotropiniydi(HMG, menotropinler). İlerleyen zamanlarda, rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler LH aktivitesiz rekombinant FSH (r-FSH) üretimine olanak sağlamıştır. Rekombinant FSH ve LH üretimi ve kullanımı ovulasyon indüksiyonunda geniş bir alan açmıştır. Üriner ve rekombinant preparatlar arasında yapılan pek çok çalışmada her ikisinin de etkinlik ve yan etki açısından benzer olduğu sonucuna varmıştır (128,129). Ayrıca bu çalışmalarda pürifiye ve yüksek pürifiye preparatlar da değerlendirilmiş ve yine sonuçların benzer olduğu kanısına varılmıştır.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda, (KOH) gonadotropin seçimi ürünün ulaşılabilirliğine, kullanım kolaylığına ve maliyetine göre yapılmalıdır. Tablo-7'de gonadotropin preparatları ve özellikleri gösterilmiştir (130):

Preparat	Adı	Öretici firma	Sunulum dozu	Kullanım şekli
HMG	Menogon	Ferring	75 IU	im,sc
hpFSH	Fostimon	İbsa	75-150 IU	im,sc
hpFSH+hpLH	Merional	İbsa	75-150 IU	im,sc
hpHMG	Menopur	Ferring	75 IU	im,sc
recFSH (follitropin beta)	Puregon	Organon	50-300-600 IU ilk 300-600 IU kalem	sc
recFSH (follitropin alfa)	GonalF	Serono	37.5-75-150-450-1050 IU flakon, 300-900 IU kalem, 450 kalem	sc
recLH	Luveris	Serono	75 IU	sc
HCG	Pregnyl Choriomon	Organon İbsa	5000-10000 IU 5000-10000 IU	im,sc im,sc
recHCG	Ovitrelle	Serono	250 mikrogram	sc

Tablo-7 : Ülkemizde bulunan gonadotropin preparatlarının özellikleri ve uygulama yolları

Menotropinler: 30 yıldan daha uzun bir süredir infertilite tedavisinde kullanılan ekzojen gonadotropinlerdir. Postmenopozal kadın idrarının, sefaroze içeren ortamdan süzülmesiyle ortaya çıkarlar. Menotropinler içerisinde farklı ürener proteinler (UP) bulunurlar ve oransal olarak bir ampul HMG içerisinde > % 95 UP bulunmaktadır. Bir HMG ampulünde 75 Ü FSH, 75 Ü LH vardır ve genellikle intramusküler (İM)ya da subkutan olarak uygulanması tercih edilir.

Ürofollitropinler: Postmenopozal kadın idrarı, anti-hCG antikoru içeren ortamdan geçirilerek, LH oranının azaltılmasıyla elde edilmektedir. UP' ler açısından, HMG'ye göre daha saf olup, % 90 oranında UP içerir. Bir ampul saf-FSH, 75IU FSH aktivitesi, < %1 LH aktivitesi içerir. Bu preparat da IM ya da subkutan olarak uygulanır.

Yüksek saflıkta(*highly purified*) ürener FSH: Postmenapozal kadın idrarının, monoklonal antikorlar kullanılarak LH ve hCG'den ayırt edilmesinden elde edilir. U-HP-FSH < 0.001 LH aktivitesi ve < % 1 UP içermektedir. Yüksek oranda saflaştırılmış ve protein içeriği çok azaltılmış olmasından ötürü subkutan olarak uygulanabilir.

Rekombinant FSH: Yaklaşık 25 yıldır kullanımda olan rekombinant FSH, insan FSH alfa ve beta subünit geninin, Çin hamster over hücrelerine enjeksiyonu ve rekombinant teknoloji ile üretilmektedir. Rekombinant FSH, HMG ve saf- FSH'ya göre çok yüksek spesifik aktiviteye sahip olup, LH aktivitesi ve UP içermez (131). WHO Grup I (Hipogonadotropik hipogonadizm), klomifen sitrat ve metformin ile ovulasyonun sağlanamadığı kronik

anovulasyon olgularında, açıklanamayan infertilite olgularında bir sonraki tedavi basamağı gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonudur.

A. Gonadotropin Tedavisi Endikasyonları:

Ekzojen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunun farklı tedavi endikasyonları bulunmaktadır:

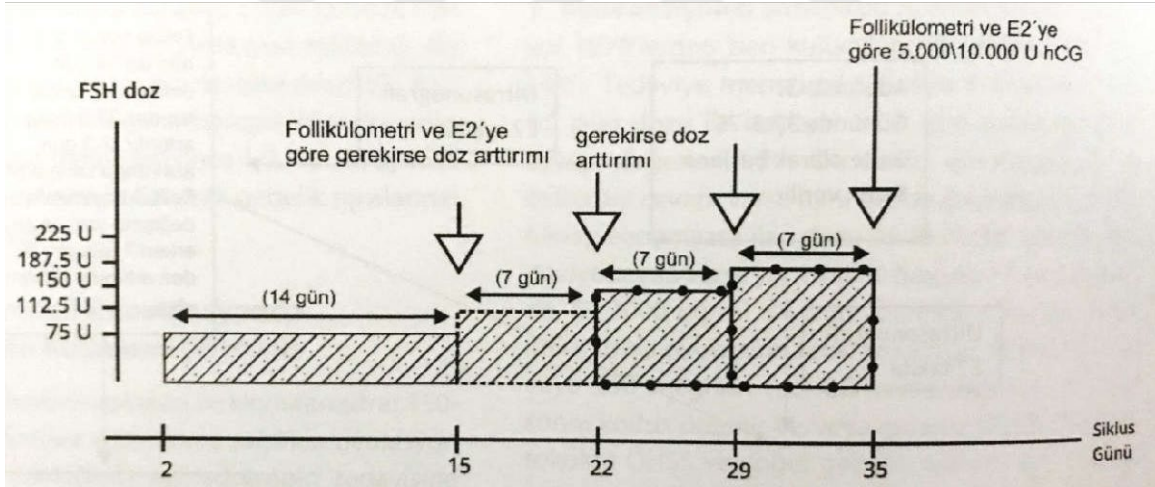
- ❖ Hipogonadotropik hipogonadizm: WHO Grup I'de bulunan kadınlar(hipotalamik amenore) ekzojen gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu için en iyi adaylardır. Bu hastalarda hipotalamo-hipofizer aks sağlam olmadığı için oral ajanlar etkisizdir. Bu grup hastalar ekzojen gonadotropin tedavisine genellikle iyi cevap verirler. Bu hastalarda hem FSH hem de LH eksik olduğu için, tedavide tercih edilen preparat ikisini de içermelidir. Genellikle, menotropinler tercih edilir. Tedavi dikkatle monitorize edilmeli ve ovaryen cevap dikkate alınmalıdır. Bu tedavi protokolünde amacın, IVF'ten farklı olarak unifoliküler ovulasyon olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.
- ❖ Oral antiöstrojene dirençli anovulasyon: Daha önceden anlatılan klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri ile ovulasyon elde edilemediği durumlarda; ekzojen gonadotropin tedavisine geçilir. Bu grup hipogonadotropik olmaması ve hatta birçoğunda LH seviyeleri görece yüksek olduğu göz önüne alınarak preparat tercihi yapılmalıdır. Bu hastalarda (WHO Grup II) ekzojen gonadotropin tedavisi, düzensiz bir endojen FSH ve LH ortamını domine eden ekzojen preparat sayesinde yapılır. Hastanın klinik durumuna göre rekombinant FSH veya menotropin tedavisi tercih edilebilir. Tedavi monitörize edilmeli ve küçük doz ayarlamalarının büyük farklar yaratabileceği unutulmamalıdır. OHSS ve çoğul gebelik açısından dikkatli olunmalıdır.
- ❖ Açıklanamayan infertilite: Bu grupta ekzojen gonadotropinler, siklus başı fekunditeyi artırmak amaçlı birden fazla matür ovum gelişimi ve ovulasyonu stimüle etmek amaçlı kullanılmaktadır. Gonadotropin preparatlarından herhangi biri kullanılabilir. Çoğul gebelik riski yüksek olduğu için çok dikkatli monitorizasyon gerekir.

B. Gonadotropin Tedavi Rejimleri

Ekzojen gonadotropin tedavisinin başarısında, klinisyenin tecrübelerinin büyük rolü vardır. Ayrıca muhtemelen bu tedaviyi ilk kez alacak çiftler için tedavinin açık bir şekilde anlatılması, ilaç eklendiğinde veya dozu değiştirildiğinde bunun dikkatle çifte belirtilmesi gerekmektedir. Bu süreçte hem tedavi monitorizasyonu hem de ilaç anlatılması için çiftlerin kliniği pek çok kez ziyaret etmesi gerekecektir. Bu anlatım ve uygulama yollarını göstermesi için eğitilmiş bir personel şarttır. Çiftlerin bu ekibe güvenmesi ,dediklerini doğru anlayıp, uygulayabilmesi ve herhangi bir sorusu olduğunda bu ekibe ulaşabilmeleri çok önemlidir. Bunlar tedavinin başarısını büyük ölçüde etkiler. Yapılan çalışmalar, her hastanın klinik yanıtının farklı olacağından, klinik yanıtı göre düzenlenen günlük tedavilerin en uygun tedavi yaklaşımı olduğunu söylemektedir (132,133). Aynı kadının farklı siklularda bile ihtiyacı olan gonadotropin dozu değişebilmekte olup ve tedavi dozları ampirik olarak ayarlanmalıdır. Vücut ağırlığı ve doz ihtiyacı arasında genellikle paralel bir ilişki vardır. Unifoliküler gelişim ve OHSS'den kaçınabilmek ana hedefler olmalıdır. Yukarıda belirtilen tüm hedefleri gerçekleştirebilmek için farklı tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Bunlar geleneksel protokol, step-up ve step-down protokolleridir. Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda kullanılan önemli protokoller aşağıda açıklanmıştır.

- **Geleneksel(konvansiyonel-klasik) gonadotropin protokolü:** Bu protokole göre, menstrüel siklusun 2.-4. gününde, 75-150 IU/gün dozu ile tedaviye başlanır. 5 gün sonra hasta ultrasonografi ve E2 düzeyi açısından tekrar değerlendirilir. Yanıt varsa aynı dozda ilaca devam edilir. Yanıt alınamazsa, tedavi sozu 75 IU/gün arttırılır. Tedaviye cevap varsa, yani folikül boyutu 17 mm üzerinde, E2 2000 pg/ml, 14 mm üzerinde 4'ten az folikül olduğunda ovulasyonun tetiklemesi yapılır. Bunda 36 saat sonra koitus önerilir ve/veya aşılama yapılır. Bu protokolde, OHSS ve çoğul gebelik oranları yüksek olduğu için günümüzde pek tercih edilmemektedir (134).
- **Düşük doz step-up protokol:** Bu protokol, hiperstimülasyon olabileceğini düşündüğümüz, PCOS veya polikistik over(PCO) görünümüne sahip hastalarda tercih edilmelidir. Protokole, siklusun 3.-5. günü düşük gonadotropin dozları ile başlanır. OHSS ve çoğul gebelik riski diğer protokole göre daha azdır. Başlangıç dozu 37,5-75 IU/gün aralığında olmalıdır. Bu doz seçimi yaparken PCOS hastalarında vücut kitle indeksine göre doz tercih edilmelidir. Başlanılan doz 7 gün boyunca uygulanır. 7. gün

sonunda yapılan ultrasonografide 10 mm'den büyük folikül izleniyorsa, aynı doz devam ettirilir. Bu şartlar altında, ultrasonografi ve E2 düzeyleri 2-3 günde bir takip edilir. Folikül boyutları 17-18 mm'ye ulaştığında ovulasyon tetiklemesi uygulanır. 16 mm üzerinde 3'ten fazla folikül varsa veya E2 seviyesi 2000 pg/ml'den fazla ise OHSS ve çoğul gebelik riski ile ovulasyon tetiklemesi gözden geçirilmelidir. Tedavinin 7. gününde yapılan ultrasonografide foliküller 10 mm üzerine çıkmamışsa başlangıç dozu gonadotropine 7 gün daha devam edilir. Ve ultrasonografi tekrarlanır. Bu ultrasonografide foliküller 10 mm üzerine çıkmışsa aynı dozdan devam edilir ve bir önceki durumda anlatılan basamaklar uygulanır. Fakat aynı doz devamına rağmen 14 gün boyunca foliküllerde 10 mm üzerine çıkma yoksa yanıt alınıncaya dek gonadotropin dozu haftalık 37,5 artırılır. Maksimum doz 225 IU/gündür. Tedavi siklusunda 35. gün hala cevap yoksa siklus iptal edilir. Bir sonraki siklusta başlangıç dozunu daha yüksek tutmak gerekecektir. Şekil-4'te düşük doz step-up protokol şematik olarak özetlenmiştir.

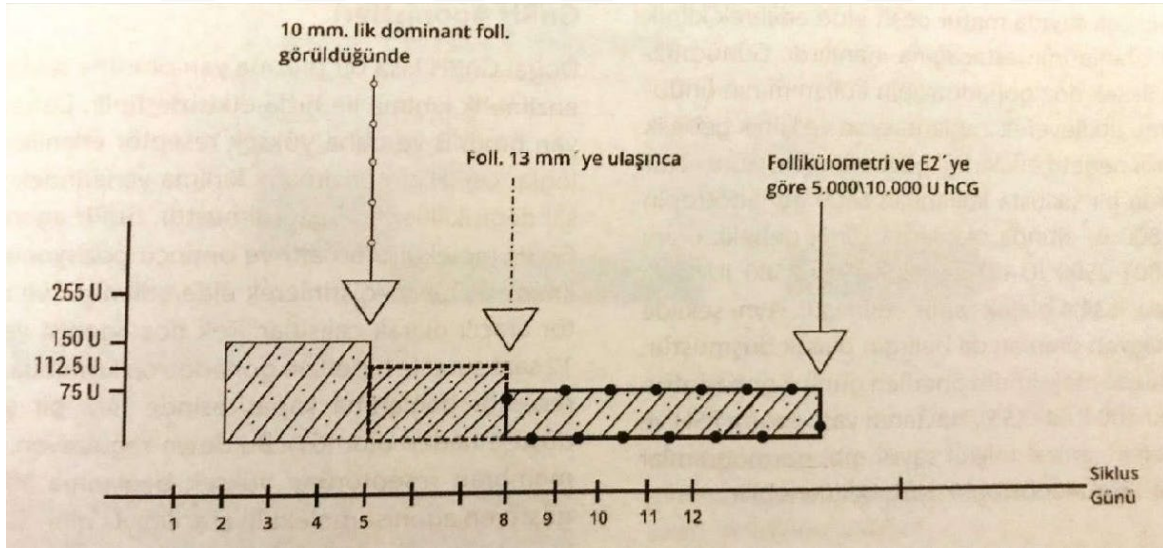


Şekil-4: Düşük doz step-up protokol (130)

- **Klasik step-up protokol:** Düşük doz step-up protokole benzerlik gösterir. Bu protokolde olduğu gibi, tedaviye menstrüel siklusun 3.-5. günleri arasında 75 IU/gün gonadotropin ile başlanır. 7. gün kontrolünde yapılan kontrol ultasonografide 10 mm üzerinde folikül yoksa gonadtropin dozu 2 katına çıkarılır. Doz artışından sonra 2-3 gün ara ile ultrasonografi yapılır ve folikül büyümesi takip edilir. Daha sonra doz artışı

yapılacaksa 5-7 gün sonra yapılmalıdır. Çoğul gebelik %22-33 civarında, OHSS ise %1.1-4.4 oranında görülür (130).

- **Step-down protokol:** Bu protokolda, kişinin fizyolojik menstrüel siklusun başındaki FSH artışı ve buna bağlı dominant folikül seçiliminden faydalanılmıştır. Bu folikülün daha az FSH ihtiyacı olması teorisi temel alınarak bu protokol oluşturulmuştur. Tedaviye siklusun 3.-5. günleri arası 150-225 IU/gün olacak şekilde başlanır. 5 günlük tedaviden sonra yapılan ultrasonografide 10 mm üzerinde folikül izlenirse her 3 günde bir doz 37,5 IU düşürülerek, en büyük folikül 17-18 mm olana dek 2 günde bir monitorize edilir. Daha sonra ovulasyon tetiklemesi yapılabilir. Tedaviye başladıktan 5 gün sonra yapılan ultrasonografide 10 mm ve üzerinde folikül izlenmezse gonadotropin dozu 10 günü geçmeyecek şekilde 2-3 günde bir 37,5 IU/gün artırılır. Önde giden folikül 10 mm olduğu an, her 3 günde bir 37,5 UI azaltılarak dominant folikül 17-18 mm olana dek takip edilir. Tedaviye başladıktan 10 gün sonra hala 10 mm üzeri folikül yoksa siklus iptal edilir. Diğer siklusta düşük doz step up protokol uygulanır. Step-down protokolda, düşük doz step-up protokole göre OHSS riski biraz daha yüksektir. Step-down protokolün şematik hali şekil-5'te gösterilmiştir.



Şekil-5: Step down protokol (130)

vii. Gonadotropin Stimüle Edici Hormon (GnRH) ile Ovulasyon İndüksiyonu:

Ekzojen pulsatil GnRH tedavisi, 1980'den beri ovulasyon indüksiyonunda başarıyla kullanılmaktadır (135,136). Gonadotropin tedavisi ile karşılaştırıldığında, kullanılması kolaydır, çok sıkı takip gerektirmez, çoğul gebelik ve OHSS için risk azdır. Bu tedavinin olumsuz yanı ise, pulsatil salınım için kalıcı kateterin en az 2-3 hafta kalma zorunluluğudur. Pulsatil GnRH tedavisinin dünyada şu anda kullanımı nadirdir.

Sentetik GnRH, sulandırılarak kullanılan kristalize bir halde bulunmaktadır. Sulandırıldıktan sonra, 3 hafta boyunca oda ısısında kalabilir. GnRH, sürekli bir biçimde pulsatil bir biçimde uygulanması gerektiği için mini bir pompa içinde taşınır. İntravenöz ya da subkutan olarak uygulanabilmektedir. İlaç hızlıca metabolize edilir. Yarılanma ömrü 10-40 dakika kadardır.

İntravenöz pulsatil ekzojen GnRH tedavisi, insan biyolojisini taklit eder. Hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda, normal pulsatl GnRH salgısını oluşturur. Sonuç olarak, normal kadınlardaki gibi foliküler gelişim ve seçilim olur (137).

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan anovulatuvar kadınlar, ekzojen GnRH ile ovulasyon indüksiyonu için en iyi gruptur. Ovulatuvar bozukluğu olan diğer kadınlarda da nadiren kullanılabilir.

Ekzojen GnRH tedavisi; belirli aralıklarda (60-90 dakika) ve düşük dozlarda (2,5-5,0 µg /puls) intravenöz uygulandığı zaman en başarılı sonuç elde edilir (138). Ovulasyonun gerçekleştirilemediği hastalarda daha yüksek dozlara çıkılabilir. PCOS'lu hastalarda bu tedavi kullanılacaksa çok dikkatli olunmalıdır çünkü bu hastaların pulsatil ekzojen GnRH'ya oluşturdukları endokrin cevap anormaldir. Yapılan çalışmalara göre bu ovulasyon indüksiyonu yöntemi kullanılan kadınlarda, hipogonadotropik hipogonadizme sahip olanlarda sonuçlar iyi iken, PCOS'lu hastalarda sonuçlar kötüdür (139–141).

Günümüzde bu ovulasyon indüksiyonu yöntemi, uygulanabilirlik açısından diğer yöntemlere göre daha aşağıda kalması nedeniyle tercih edilmemektedir.

viii. Dopamin Agonistleri ile Ovulasyon İndüksiyonu

Hiperprolaktinemisi veya galaktoresisi bulunan ovulatuar disfonksiyonlu kadınların önemli bir tedavi seçeneği dopamin agonistleri ile ovulasyon indüksiyonudur. Güncel olarak kullanılan en yaygın iki preparat bromokriptin ve kabergolindir. Her ikisi de dopamin reseptörüne bağlanan ergot alkaloidleri grubuna mensuptur. Bromokriptin oral olarak alındıktan sonra; kanda 1-3 saatte maksimum doza ulaşır ve 14 saat sonra dolaşımda çok az bir miktarı bulunur. Prolaktin seviyelerini yaklaşık 12 saat süresince düşürür. Kabergolin ise, daha uzun etkilidir ve tek dozu prolaktini 7 gün veya daha uzun bir süre boyunca baskılar (142).

Endojen üretilen dopamin gibi, agonistler de direkt hipofizer prolaktin salınımını baskılamaktadırlar. Serum prolaktin seviyelerini normal aralığa getirerek hipotalamus-hipofizer-over aksı hiperprolaktineminin baskılayıcı etkisinden kurtarırlar. Bu sayede pulsatil GnRH salgısı başlar ve ovulasyon normale döner.

Hiperprolaktinematik infertil kadınlar klomifen tedavisine genellikle yanıt vermezler. Dopamin agonist tedavisi normal serum prolaktin seviyeleri olan ve galaktore şikayeti olan kadınların tedavisinde oldukça etkilidir (143).

Hiperprolaktinematik kadınların çoğu düşük doz tedaviye cevap verirler. Bu nedenle tedaviye düşük doz olarak başlanmalı ve öprolaktinemi sağlanan doz elde edilene dek artırılmalıdır.

Kabergolin, prolaktin seviyelerini daha iyi düşürmesi ve daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle bromokriptine tercih edilmektedir. Kabergolin tedavisi genellikle, haftada iki kere 0,25 mg ile başlar. İdeal doza ulaşana dek 4 haftada bir yavaşça arttırılır. Ölçülen serum prolaktin dozu etkinliğini 7 gün gibi bir sürede gösterecektir.

Dopamin agonisti kullanan hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık %60-85'inde prolaktin seviyesi normal düzeye inmektedir ve normal seviyeleri idame ettirir. Ovulatuar sikluslar tedavi başladıktan 6-8 hafta içinde %70-90 oranında normale dönmektedir (144,145).

Dopamin agonistlerinin spontan düşük için bir risk oluşturduğuna ya da mevcut riskte bir artışa sebep olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Gebe kalan kadınlar üzerinde

yapılan bir çalışmada spontan düşük veya konjenital anomalilerde bromokriptin veya kabergolin için bir artış saptanmamıştır (145–147).

g. İntrauterin İnseminasyon(IUI)

Suni inseminasyon yöntemi yaklaşık 200 yıldır infertil çiftlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Suni inseminasyon; servikal faktör, oligospermi, astenospermi(hafif erkek faktör), düşük ejakülat hacmi, sperm otoantikorları gibi durumlarda başarıyla kullanılırlar.

Suni inseminasyon, servikal osa veya daha yaygın olarak uterin kavitenin içine direkt olarak önceden hazırlanmış spermlerin bir katater yardımıyla verilmesi işleminden oluşur. Günümüzde kabul görmüş endikasyonları vardır. Öncelikle hafif erkek faktör infertilitesinde azalmış sperm yoğunluğu ve motilitesi olan çiftlere uygulanabilir. Ayrıca; ejakülat içindeki belirli maddelere, prostaglandinlere ve proteinlere karşı reaksiyon gösteren hastalara uygulanabilir. İşlem öncesi semen bu konuda eğitilmiş kişiler tarafından yıkandığı için seminal plazmadan yoksundur ve reaksiyon olasılığı çok azalmaktadır.

İntrauterin verilen semen, intraservikal enjeksiyona göre daha iyi sonuçlara sahiptir. 12 çalışmanın dahil edildiği büyük bir metaanalizde, intrauterin inseminasyon yapılan kadınlarda siklus başına gebelik oranı %18 iken, intraservikal inseminasyon yapılan kadınlarda bu oran %5 civarında kalmaktadır (148). Bu çalışmalardan 10 tanesinde, donmuş donör spermleri kullanılmış olup, bu durumun her siklustaki gebelik oranı servikal inseminasyonun 2 katıdır.

Tüm parametreler dikkate alındığında, infertil eşlerin spermleri kullanılarak yapılan IUI'larda, her siklustaki fekdite oranı %3-10 ve donör sperm kullanıldığında bu oran 3 kat daha fazladır (149–151).

IUI başarısı, infertil eşin sperm parametrelerine bağlıdır. Gebelik şansı toplam hareketli sperm sayısı arttıkça artar. En başarılı sonuçlar; toplam hareketli sperm sayısı 10 milyon/ml üzerinde olunca saptanır (152). IUI başarısını etkileyen diğer faktörler ise; maternal yaş, ovulatuvar fonksiyon, uterin ve tubal faktörlerdir.

IUI'da stimülasyon protokollerine bakacak olursak, daha önceden yukarıda anlatılan ovulasyon indüksiyonu ve genellikle kombine olarak kullanılırlar. Klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri ve gonadotropinler ile kombine edilebilirler. Klomifen sitrat ve IUI genellikle en

sık kullanılan yöntemdir ve ortalama gebelik şansı %7'dir. FSH preparatı ile ovulasyon indüksiyonu ve IUI'da ise gebelik şansı %12'dir (153).

IUI zamanlaması; natürel sikluslarda LH artışı tespitinden ortalama 32 saat sonra (24-56 saat), hCG uygulamasını takiben ise 36-40 saat içinde yapılmalıdır (154).

Ancak ciddi erkek faktörü nedeniyle infertil olan çiftlere hastalar ile görüşerek IVF veya ICSI önerilmelidir.

h. Yardımcı Üreme Teknikleri(YÜT)

Yardımcı üreme teknikleri(YÜT); oositlerin vücut dışında direkt manipülasyonunu içeren tüm teknikleri kapsamaktadır. İlk bulunan ve hala en popüler olanı in-vitro fertilizasyondur.

i. In-vitro Fertilizasyon(IVF):

IVF olarak adlandırdığımız süreç; bir dizi işlemten oluşmaktadır. Öncelikle ekzojen gonadotropinlerle ovaryen stimülasyon sağlanır. Daha sonra transvajinal ultrasonografi eşliğinde oositler toplanır ve laboratuvarında fertilizasyon ve embriyo kültürü yapılır. En son basamak olarak; oluşan embriyo uterusu transservikal yolla yerleştirilir.

YÜT ayrıca; ejakülatın ya da mikrocerrahi ile epididimal sperm aspirasyonu(MESA) ile ya da testiküler sperm ekstraksiyonu(TESE) ile elde edilen spermin kullanıldığı, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu(ICSI) yöntemi, *assisted hatching* ve anöploidi taraması için pre-implantasyon genetik testi(PGT-A) ve tek gen hastalıkları tanısı için preimplantasyon genetik testi(PGT-M) gibi üremeye yardımcı metodları da içermektedir.

Tubaya oosit ve sperm transferi(GIFT), zigot transferi(ZIFT) ve embriyo transferi(TET) de YÜT'ün laparoskopik olarak gerçekleştirilebilen türleridir.

IVF'in en yaygın endikasyonları: tubal faktör infertilitesi, endometriozis, erkek faktör infertilitesi, ovulatuvar disfonksiyon, açıklanamayan infertilite ve azalmış over rezervidir.

IVF ayrıca gelecekteki fertilitenin prezervasyonu amacıyla da günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Her hasta için uygun gonadotropin dozu, kullanım süresi, uygulama yolu ve ek tedavileri farklıdır. Tüm bu stratejilerin tamamına kontrollü ovaryen hiperstimülasyon(KOH) denir. Her

hasta için en uygun protokol farklıdır. Bu tedaviler bireyselleştirilmeli, kişi için en uygun ve en az yan etki oluşturan tedaviler tercih edilmelidir.

Klinisyenler genellikle KOH için başlangıç dozuna hastanın bazı özelliklerine ve ek hastalıklarına bakarak karar verirler. Bunlar maternal yaş, vücut kitle indeksi, AMH, antral folikül sayısı ve diğer over rezerv belirteçleridir. Önceki siklus varsa; önceki siklustaki tedavi protokolü ve verilen cevap mutlaka değerlendirilmelidir. Sonrasında hasta için en uygun KOH protokolü seçilir.

Farklı protokollerde değişen miktarlarda gonadotropinler, gonadotropin releasing hormon agonist(GnRHa) ve antagonistleri(GnRHant), oosit maturasyonu için kullanılabilen human chorionic gonadotropin(hCG) veya GnRH agonistleri ve son basamakta luteal destek amaçlı kullanılan değişik veriliş yolları olan progesteron kullanılmaktadır.

ii. GnRH Agonist ve GnRH Antagonistleri

İkisi beraber GnRH analogları olarak isimlendirilirler. GnRH reseptörlerine bağlanan dekaeptidlerdir. GnRH analogları; prematür LH pikini engelleyerek, elde edilen oosit sayısını artırır ve siklus iptal oranını azaltır (155).

GnRH agonistleri kullanımı, ilk olarak kısa süreli gonadotropin hipersekresyonuna neden olur. Buna literatürde *flare-up* dönemi denmektedir. Kontinü kullanım ile hipofizde desensitizasyon ve geri dönüşümlü down-regülasyona neden olur.

GnRH antagonistleri ise, GnRH reseptörlerine kompetitif antagonizma ile bağlanarak gonadotropin sekresyonunda hızlı ve geri dönüşümlü bir supresyona sebep olur. GnRH antagonistleri hızlı bir etki yarattığı için prematür LH pikini engellemek için siklus içi herhangi bir zamanda başlanabilir.

i. Tedavi Protokolleri

Stimülasyon protokollerinde amaç ideal sayı ve kalitede oosit elde etmektir. Bunu sağlamak için rekombinant veya üriner FSH, LH ve HMG preparatları tek başına veya kombine halde kullanılır. Bu protokoller, hipotalamo-hipofizer-ovaryen aksın baskılanma süresine göre uzun ve kısa protokoller olarak isimlendirilirler. Uzun protokollerde; GnRH agonist veya antagonisti tedavi başlanmadan önceki menstrüel siklusa başlar ve genellikle

GnRH agonistleri kullanılır. Tedaviye; herhangi bir menstrüel siklusta başlanırsa kısa protokol denir ve genellikle GnRH antagonistleri tercih edilir. Bu protokoller (156);

1. Doğal siklusta IVF
2. GnRH agonist protokoller
 - Standart long protokol
 - Oral kontraseptifler ile kombine long protokol
 - Ultralong protokol
 - Short protokol
 - Ultrashort protokol
 - Mikrodoz flare protokol
 - GnRH agonist stop protokol
3. GnRH antagonist protokoller
 - Fiks uygulama
 - Fleksibl uygulama
 - Tek doz uygulama
4. Minimal stimülasyon protokolü

Doğal siklusta IVF: Bu uygulamada, hiç ilaç kullanmadan ve ovulasyon tetiklemesi yapılmadan, fizyolojik menstrüel siklusta gelişen folikül yakın monitörize edilmektedir. Ve bu folikülden gelişim oosit ile IVF/ICSI yapılmaktadır. OHSS ve çoğul gebelik riski bulunmamaktadır. Modifiye natürel siklusta ise önde giden folikül 12-14 mm boyutuna ulaşınca GnRH antagonist ve/veya gonadotropin eklenerek ovulasyon tetiklemesi yapılır.

Standart long protokol: Bu uygulamada, GnRH agonisti tedavi başlanacak bir önceki siklusun midluteal kısmında başlanır. Yani IVF siklusundan önceki siklusun 21. günü veya ovulasyondan 7-8 gün önce başlanır. Günlük ya da depo formunda genellikle subkutan olarak uygulanır. GnRH agonisti sayesinde bir önceki siklustan endojen gonadotropin sekresyonu inhibe olur ve siklus kontrolü tamamen klinisyenin elinde olur. Klinisyen FSH preparatını kendi ekzojen olarak başladığı için erken FSH yükselmesi, erken folikül seçimi olmaz. Özellikle folikül büyümesindeki siklus içinde görülün asenkronizasyon bu yolla engellenmiş olur. Prematür LH piki de yine bu yolla engellenmiş olur.

Oral kontraseptifler(OK) ile kombine long protokol: Uzun protokollerde önceki siklusta OK kullanımı, GnRH agonistleri ile gelişebilecek over kistlerini engelleyebilir (157). OK'lar hipofizi daha kısa sürede baskıladığı için gonadotropine daha az ihtiyaç duyulmaktadır. OK, IVF'ten önceki siklusta başlanır. O siklusun 21. gününe dek kullanılır. 21. günde GnRH analogu verilerek geri kalan kısım standart long protokoldeki gibi uygulanır.

Ultralong protokol: GnRH agonistleri, gonadotropin stimülasyonundan 3-6 ay öncesinde kullanıma başlanır. İleri evre endometrioziste tercih edilebilen bir tedavi yöntemidir.

Short protokol: Tedavi başlanacak siklusun başlangıcında GnRH agonisti kullanımına başlanır ve gonadotropin kullanımı boyunca devam eder.(siklusun 1-2. günü) Siklusun 3. günü ise gonadotropin verilmeye başlanır. GnRH agonistlerinin kısa süreli *flare-up* döneminde faydalanılır. Over rezervi düşük olan hastalarda tercih edilebilir.

Ultrashort protokol: Short protokolün bir varyasyonudur. GnRH agonisti daha kısa süreli (3-7 gün) kullanılmaktadır.

Mikrodoz flare protokolü: Bu tedavi rejiminde, hastaya bir önceki siklusta OK verilir, son ilaçtan 3-5 gün sonra 2 gün süreyle GnRH agonisti kullanılır. 3. günden itibaren gonadotropinler eklenir. GnRH agonisti ovulasyon tetiklenmesine dek devam ettirilir. Bu protokol, kötü over yanıtı olan veya *poor responder* hastalarda tercih edilebilir.

GnRH agonist stop protokolü: Diğer protokollere göre daha düşük doz GnRH agonisti önceki siklusun midluteal döneminde başlanıp adetle beraber kesilir ve yüksek doz gonadotropine başlanır.

GnRH antagonist protokol: Bu protokolde, stimülasyona menstrüel siklusun genellikle 2.-3. gününde başlanır. Fleksibl uygulamada foliküller 14 mm'ye ulaşıncaya GnRH antagonisti başlanır. Fiks uygulamada ise genellikle siklusun 6. gününde başlanır. Ovulasyon tetiklemesi günü de dahil olmak üzere her gün uygulanır. GnRH antagonisti vermedeki amaç prematür ovulasyon riskini ortadan kaldırmaktır.

j. Ovulasyonun Tetiklenmesi

Gonadotropinler yardımıyla büyüyen ve matürleşen foliküllerin ovulasyonunu başlatmak için trigger ajanları kullanılır. Bu ajanlar;

- hCG(üriner/rekombinant)
- Rekombinant LH
- GnRH agonistleri
- Dual trigger(GnRH agonisti ve hCG eş zamanlı olarak uygulanır)

hCG ve LH içeren preparatlar; LH/hCG reseptörüne bağlanarak aktive ederler ve LH piki sağlayarak oosit matürasyonuna yardımcı olurlar. hCG'nin üriner ya da rekombinant preparatları kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda üriner ya da rekombinant hCG arasında canlı doğum ve devam eden gebelik açısından fark olmadığı gösterilmiştir (158). Ancak ovulasyon trigger için hCG kullanıyorsak OHSS için çok dikkatli olmalıyız. OHSS riski yüksek hastalarda; örn. PCOS hastalarında agonist *trigger*'ı tercih edebiliriz. Klinisyen deneyimine göre *trigger* ajanına karar vermelidir.

GnRH agonistleri; reseptör düzeyinde antagonist ile yer değiştirip reseptörü uyarırlar, *flare up* etki ile gonadotropin salınımını artırarak ovulasyonu tetiklerler. O nedenle genellikle antagonist protokollerde ovulasyonu tetiklemek için kullanılırlar.

Oosit-pick-up(OPU) işleminde yaklaşık 35-37 saat önce birlikte hCG ve GnRH agonisti uygulanmasına dual trigger denmektedir. Lin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda; sadece hCG uygulanan ve *dual trigger* yapılan hasta gruplarında; *dual trigger* yapılanlarda implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranı daha yüksek bulunmuştur (159).

k. Folikül Aspirasyonu(Oosit-Pick-Up-OPU)

Ovulasyon tetiklenmesinden yaklaşık olarak 35-37 saat sonra folikül aspirasyonu(oosit-pick-up, OPU) işlemi gerçekleştirilir. Transvajinal ultrasonografi ile derin sedasyon altında yapılan, aspirasyon iğnesiyle lateral fornikslerden girilerek her iki overden oositleri toplayan

işlemdir (160). Profilaktif antibiyotik yapılabilir fakat enfeksiyon riski oldukça düşüktür. Ek risk faktörü varlığında yapılmalıdır.

Öncelikle, vajen steril serum fizyolojik ile irrije edilir. Yaralanmayı önlemek için boş bir mesane ile işlem yapılmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal proba steril kılıf geçirilmelidir. 16-17 G 'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde foliküllere girilerek sıvı ve oositler aspire edilir. 10 mm'den büyük foliküllerin toplanması için birkaç kez overe girilmesi gerekebilir. Görülen en sık komplikasyon; girilen lateral fornikslerden kanamadır. Genellikle tampon ile durur. Çok nadiren komşu organ ya da damar yaralanmaları olabilir. Endometrioma içeriği aspire edilirse abse oluşum ihtimali için mutlaka antibiyotik verilmelidir (161). Hasta işlemde bir sorun oluşmadıysa aynı gün taburcu olabilir.

Toplanan oositler, IVF laboratuvarında maturasyon için değerlendirilirler. Oositlerin grade'leri belirlenirken özellikle blastomer sayısı, büyüklüğü ve fragmentasyon durumlarıdır(162). Tablo-8'de embriyoların grade değerlendirmesi gösterilmiştir.

Grade I	Eşit büyüklükte, düzenli blastomer, fragmentasyon yok
Grade II	Eşit büyüklükte blastomer, az fragmentasyon(<%25)
Grade III	Blastomerleri eşit değil, fragmentasyon fazla(%25-%50)
Grade IV	Blastomerleri eşit değil, fragmentasyon fazla(>%50)

Tablo-8: OPU sonrası embriyo değerlendirmesi(162)

I. Embriyo Transferi

Embriyo transferinin başarısı embriyo kalitesi, embriyo transfer tekniği ve endometrial reseptivite gibi multipl faktörlere bağlıdır. Bir embriyo transferine başarılı diyebilmek için; embriyoları atravmatik bir şekilde uterusun içine implante olacağı alana yerleştirmek gerekir.

Litotomi pozisyonunda dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi eşliğinde kateterin serviksten geçişi izlenerek, embriyoların atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilmesi amaçlanır. Mukus, kan ve uterin kontraksiyonların tetiklenmesinden kaçınılır. Deneme transferinin önceden yapılması, yumuşak kataterlerin seçilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Uterin kontraksiyonları önlemek için embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm altına bırakılır (163).

Ultrason eşliğinde embriyo transferinin avantajları; düşük maliyet, kataterin ilerlemesinin ultrasondan görülebilmesi, embriyoların istenilen yere bırakılabilesidir. Kataterin uterin fundusa değdiği hissedildiği transfere '*clinical touch*' denir. Ultrason eşliğinde yapılan *non-touch* transfere göre gebelik oranları düşüktür (164).

Standart IVF siklüslerinde doğum oranı ortalama % 22, ektopik gebelik oranı % 3, heterotopik gebelik oranı ise % 1'dir. Klinik gebeliklerin yaklaşık % 20'si abortusla sonuçlanır. Çoğul gebelik oranı ortalama % 35'tir. Transfer sonrası 12. günde kanda β -hCG ölçümü yapılır. Pozitif ise 2 gün sonra katlanarak artışı takip edilir, 15 gün içerisinde gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır.

m. Luteal Faz Desteği

Yardımcı üreme tekniklerinde, doğal fizyolojiden bağımsız ve yapay bir menstrüel ortam oluşturulması nedeniyle hormon dinamikleri çok farklıdır. Bu özellikle luteal fazda meydana çıkıp, embriyo implantasyonunu olumsuz etkileyebilir. YÜT sikluslarında luteal destek özellikle donma-çözme embriyo transferlerinde hayati bir önem teşkil etmektedir. Donma-çözme ya da taze transferlerde luteal fazın nasıl desteklenmesi gerektiği önemli bir tartışma konusudur.

Embriyonun implante olabilmesi için, progesteron etkisinde optimal şekilde hazırlanmış bir endometrium gerekmektedir. Bu konuda; öncelikle foliküler östrojen üretimi, sonrasında ise corpus luteumdan salgılanan progesteron gerekir.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda(KOH); birden fazla folikül gelişimi tetiklendiği için, steroid hormon düzeyi çok artmaktadır. Doğal siklusta genellikle 200 pg/ml düzeyinde olan östradiol seviyeleri, stimüle sikluslarda bunun 10-20 katı civarında(1500-3000pg/ml) olmaktadır. Bu yüksek değerler nedeniyle, endojen gonadotropinlerin özellikle LH'nın negatif feedback ile belirgin şekilde baskılanmasına neden olur. Bu nedenle LH uyarımı ile salgılanan progesteron da yeterli miktarda salgılanmaz. Bu nedenle KOH sikluslarında luteal yetmezlik durumu meydana gelir.

Yapılan çalışmalarda, luteal faz desteğinin KOH sikluslarda verilmesinin gebelik başarısını arttırdığı bulunmuştur. Luteal faz farklı yollardan desteklenebilir. Luteal faz desteği

için seçilecek ajana klinik etkinlik ve yan etki profiline göre hasta bazında değerlendirilerek karar verilir. Progesteron formları aşağıda listelenmiştir;

- Oral tablet (günlük 300-800 mg)
- Vajinal jel % 8 (günlük 90 mg)
- Vajinal tablet (günlük 100-800 mg)
- İntramusküler enjeksiyon (25-50 mg / gün)

Tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Luteal destek için hCG uygulaması, OHSS riskini arttırdığı için rutin olarak önerilmemektedir (165). Oral mikronize progesteron, oral kullanımın getirdiği yarı ömür kısalması ve karaciğerden ilk geçiş etkisiyle biyo-yararlanımı düşmesi nedeniyle çok tercih edilmez. Parenteral(intramusküler) mikronize progesteron, birçok klinisyen tarafından benimsenmiş bir uygulamadır. Etkin serum progesteron düzeyine ulaşır. Ancak sık intramusküler enjeksiyonun, steril abse, ağrı, alerjik reaksiyon gibi yan etkileri oluşabilir. İlk basamak tedavide tercih edilecekse bu yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (165,166). Vajinal progesteron jel uygulaması, 90 mg/gün(tek veya 2 doz) hem klinik sonuçları hem de hasta memnuniyeti açısından uygundur. Standart luteal faz desteği için önerilebilir. Mikronize progesteron kapsül de vajinal olarak uygulanabilir. Düşük doz(100-200 mg/gün veya daha yüksek doz(600-800 mg/gün) tercih edilebilir. Son zamanlarda popüler olan bir diğer ajan ise oral sentetik progesteron olan didrogesteronudur. Yapılan son çalışmalarda, taze embriyo transfer sikluslarında, günlük 30 mg oral didrogesteron ile hem 600 mg/gün vajinal progesteron hem de 90 mg/gün %8 mikronize vajinal progesteron kullanımının benzer canlı doğum oranları ve hasta uyumu ortaya koymuştur (167).

Progesteron desteğinin başlanması için ideal zamanlama, oosit toplama işleminden 24-72 saat sonradır (168). İlk pozitif hCG testinden sonra verilen luteal desteğin gebeliklere ek bir katkısı olmadığı ve abort oranlarını değiştirmedeği ortaya konulmuştur (169).

Luteal fazda östradiol düzeyleri ve implantasyon oranları arasında korelasyon varsa da, yapılan çalışmalarda, progesterona ek olarak verilen östrojenin, canlı doğum oranları, devam eden gebelik oranları ve abortus oranları sadece progesteron alan hastalarla benzer bulunmuştur (165,168).

Luteal fazda, progesterona ek olarak GnRH analogu kullanımının, korpus luteum fonksiyonlarına olumlu katkısının olabileceği, endometrial reseptiviteyi iyileştirebileceği veya

embriyo üzerine direkt olumlu etkisinin olabileceği hipotezleri üzerine yapılan çalışmalarda, progesterona ek olarak verilen GnRH-a tedavisi alan grubun canlı doğum oranları daha yüksek bulunmuştur (165). Abortus oranlarında fark saptanmamıştır.

n. Over Kistleri

Over kistleri, sıkça reproduktif çağıdaki kadınlarda gözükmemektedir. Bunların büyük bir kısmı menstrüel döngü sırasında fizyolojik olarak oluşan fonksiyonel kistlerdir. Bu kistlerin büyük bir kısmı siklus sırasında kendiliğinden kaybolur, beningdir, tedavi gerektirmez ve herhangi bir fonksiyonel bozukluğa neden olmaz (170).

Antral folikül, siklusun foliküler fazında transvajinal ultrasonografi ile her iki overin dıştan içe doğru taranarak, 2- 9 mm boyutunda ölçülen anekoik kistik oluşumların her birine verilen isimdir. Over rezervinin belirlenmesinde önemli bir belirteçtir. Overdeki 10 mm ve üzerindeki anekoik ya da solid oluşumlar over kisti olarak değerlendirilmektedir.

AMH, çapı küçük (<8 mm) olan preantral ve erken antral foliküllerden salgılanır. Folikül büyüdükçe AMH sekresyonu azalır, 8 mm'den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır, 8-10 mm den büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için gereklidir (171).

Benign over tümörleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (172).

Fonksiyonel	İnflamatuvar	Neoplastik	Epitelyal	Diğer
Foliküler	Tuba-ovaryen abse	Matür kistik teratom	Seröz kistadenom	Endometrioma
Korpus luteum			Müsinöz kistadenom	
Teka-Lutein			Fibroma	
			Brenner tümör	
			Mikst tümör	

Tablo-9 : Benign over tümörleri(172)

Fonksiyonel over kistleri: Adnekslerdeki neoplastik olmayan kitlelerin en sık görülenidir. Ovulasyonla bağlantılı olarak oluşan ve bu nedenle fonksiyonel kist olarak adlandırılan kistlerdir. Fonksiyonel kistler üreme çağında sıklıkla görülürler.

Folikül kisti: Fonksiyonel over kistlerinden en sık görülenidir. Bunlar rüptüre olmayan matür dominant folikülün büyümesi veya immatür folikülün atreziye uğramaması sonucu gelişir. Ortalama 1-4 cm boyutundadır, nadir olarak daha büyük olabilirler. Genellikle 10 cm'i geçmezler. Gonadotropinlerin artmış sekresyonu veya ekzojen kullanımı ile oluşabilirler. Kist içine kanama olursa korpus hemorajikum adını alırlar. Bu kistler genellikle 6-8 hafta içinde kendiliğinden regrese olurlar.

Korpus luteum: Korpus luteum, menstrüel siklusun ikinci yarısında veya gebeliğin ilk trimesterinde overlerde görülen normal ovulasyon sonrası görülebilen kistik oluşumlardır. Tipik görünümü 1-3 cm boyutunda olup kalın duvarlı kistlerdir. Nadiren 8 cm'ye kadar büyüyebilir, ancak genellikle kendiliğinden düzelirler (173).

Korpus luteum persistansı(Halban sendromu); korpus luteum persistansı genellikle puerperium döneminde meydana gelir ve uterustan prostaglandin F(2 α) salınımı ile ilişkilidir. Ovulasyon olduktan sonra oluşan korpus luteum dejenere olmayıp devamlı olarak progesteron salgılamaya devam eder. Progeseron kırılma kanamasına neden olarak anormal uterin kanamaya neden olabilir.

Teka-Lutein kisti: Lutein kisti veya hiperreaksiyo luteinalis olarak isimlendirilirler. Human koryonik gonadotropine (hCG) aşırı cevap veren ya da hCG'ye aşırı hassasiyeti olan luteinize folikül kistleridir. Gestasyonel trofoblastik hastalık, çoğul gebelik, ovaryan hiperstimulasyon gibi aşırı gonadotropin salgısına bağlı olarak görülebilirler. Hemen daima bilateral, multiloküle, ince duvarlı çok büyük boyutlara ulaşan kistik lezyonlar şeklinde görülür ve kendiliğinden geriler (174).

Hemorajik kist: Hemorajik kist, follikül kisti veya korpus luteum kistinin içine kanaması sonucu oluşur ve ayrıca kendini sınırlayan bir yapıdır (175). Fibrin iplikçiklerine bağlı oluşan internal ekolar retiküler ağı oluşturur ve hemorajik kist için tipiktir.

i. IVF ile Over Kistlerinin İlişkisi

İn vitro fertilizasyon (IVF) / İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sikluslarında stimülasyonunun başlangıcında fonksiyonel over kistleri nadiren görülür. Fonksiyonel over kistlerinin gelişiminin en olası etiyolojisi, bir önceki siklusta yapılmış ovaryen stimülasyon veya GnRH analoglarının *flare-up* etkisidir (176).

Bazı yazarlar KOH'a başlamadan önce kistin aspire edilmesini önermektedir (177). Bazı yazarlar ise ovaryen süpresyon sağlanana dek GnRH analogu ile konservatif bir tedavi yaklaşımı seçmektedir (178). Ovaryen stimülasyona başlamadan önce fonksiyonel over kistlerinin aspirasyonu, rahat oosit toplanmasını sağlayabilir. Bununla birlikte, fonksiyonel over kisti aspirasyonunun IVF/ICSI sonuçları üzerindeki etkisi tam olarak belirlenmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

a. Hasta Seçimi

Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05/10/2020 tarih ve 2020/24-18 sayılı karar ile onam almıştır. (Ek-1)

Çalışmamıza Ocak 2010 ve Ocak 2020 yılları arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesine bağlı olarak görev yapmakta olan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'ne başvuran, 18-45 yaş arasında olan, in vitro fertilizasyon siklusu başlangıcında 10mm ve üzeri folikül kisti saptanan hastalar kist grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kist grubunun yaş ve infertilite nedenlerine uyumlu olacak şekilde kontrol grubu alındı.

Hastaların verilerine retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane elektronik veri tabanından ulaşıldı. Ve veri kayıt formlarına kaydedildi. (Ek-2)

Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Dahil olma kriterleri:

- 18-45 yaş arası olması(18 ve 45 yaş dahil)
- In-vitro fertilizasyon siklusu başlangıcında bazal ultrasonografide 10mm ve üzeri folikül kisti veya hemorajik kist saptanması (kist grubu için)
- Embriyo transferin taze yapılmış olması
- Hastanın bazal ultasonografi günü gebe olmaması olarak belirlendi.

Dışlama Kriterleri:

- Endometriozi olan veya bazal ultrasonografi günü dermoid kistten şüphelenilen hastalar
- *Oosit freezing* için siklus başlanan hastalar
- 18 yaşından küçük ya da 45 yaşından büyük olması
- Embriyo transferi donma-çözme siklusu olarak yapılan hastalar
- Muayenede şüpheli adneksiyal kitle saptanması

- Pelvik radyoterapi/ sistemik kemoterapi öyküsü
- Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik hastalıklar bulunmak, laktasyonda olanlar
- Embriyo tranferi sonrası akibeti bilinmeyen ve ulaşılamayan hastalar

Tüm hastalar, menstrüel fazda (menstrüel kanamanın 2. – 4. günü) değerlendirildi.

b. Çalışma Protokolü

Hastanemizdeki rutin kayıtlarda; hastaların yaş, gravide ve pariteleri, özellikli obstetrik özgeçmiş öyküsü, infertilite nedeni, ektopik gebelik öyküleri, ek hastalıkları, geçirilmiş operasyon öyküsü, önceki ilaç kullanımı, sigara kullanımı, adet sancısı (dismenore), cinsel ilişki sırasındaki ağrısı (disparoni), adet döneminde-adet dönemi haricinde veya ay boyunca devam eden kronik pelvik ağrı, hirsutizm ve galaktore varlığı sorgulandı.

Hirsutizm skorlamasında Ferriman-Gallwey Skorlama sistemi kullanıldı.

Ayrıca infertilite dosyalarında belirtilen; AMH düzeyi, in-vitro fertilizasyon siklus stimülasyon rejimi, bazal ultrasonografi günü saptanan sağ-sol ve toplam over antral folikül sayısı, bazal ultrasonografi(menstrüel siklusun 2.-4.günü) günü kist saptanırsa boyutu, içeriği ve hangi overde yer aldığı, yine kist varsa bazal ultrasonografi günü serum östradiol, LH ve progesteron düzeyi, in-vitro fertilizasyon indüksiyon süresi, gonadotropin başlangıç dozu, total kullanılan gonadotropin miktarı, ovulasyon trigger tipi, varsa ovulasyon trigger günü östradiol ve progesteron düzeyi, varsa midluteal östradiol ve progesteron, siklus iptal oranı, elde edilen oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, metafaz 2(M2) oosit sayısı, fertilizasyon oarnı, transfer edilen embriyo sayısı ve grade'i, embriyo transferine karar verildiği gün endometrial kalınlık, klinik gebelik sonucu, canlı doğum oranı ve luteal destek kullanımı(progesteron, östradiol, GnRH- analoğu) veri tabanımıza oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen kist grubundan, 81 tanesinde menstrüel siklusun 2.-4. günü arası bakılan kistin saptandığı gün serum E2, LH, progesteron değeri bulunmaktadır. Ayrıca kist ve kontrol grubu için ovulasyon tetiklendiği gün serum E2, LH, progesteron değeri olanlar not edildi. Yine kisti olan ve olmayan gruplar için midluteal bakılan E2 ve progesteron değerleri istatistiksel analize dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar bazal ultrasonografi günü(menstrüel siklusun 2.-4. günü) 10 mm ve üzerinde kisti olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Kisti olan 137 hasta olgu grubu, kisti olmayan 136 hasta kontrol grubu olarak alındı. Olgu rapor formlarına bu şekilde kaydedildi. Kontrol grubu için hasta seçimi, kist grubundaki hastaların yaş ve infertilite nedenlerine eş olacak şekilde seçildi.

Çalışmamıza 10 yıl sürecindeki in-vitro fertilizasyon siklusu başlanan hastalardan bazal ultrasonografi günü 10 mm ve üzerinde kisti olan tüm hastalar dahil edildi. In-vitro fertilizasyon tedavisi kararı literatüre uygun endikasyonlarla verilmiştir. İnfertilite nedeni olarak; açıklanamayan infertilite, azalmış over rezervi, ileri maternal yaş, erkek faktör, tubal faktör, uterin faktör ve PCOS(ovulatuvar bozukluk) olarak alındı.

Serum AMH düzeyi, IVF siklusu başlanan her hasta için rutin istenmemekle birlikte; bu değere sahip hastaların AMH değerleri dosyalarından olgu kayıt formlarına kaydedildi.

Hastaların; başlanan kaçınıcı IVF siklusu olduğu ayrıca olgu kayıt formlarına not edildi. Başlanan siklus rejimi; antagonist, long agonist ve KOK+antagonist olarak 3 grupta toplandı.

Menstrüel siklusun 2.-4. günü yapılan bazal ultrasonografide; sağ ve sol overdeki antral folikül sayısı not edilmiştir. Ayrıca olgu grubunda var olan kistin milimetre olarak boyutu, hangi overde olduğu ve kaç adet olduğu da ayrıca belirtildi. Bu kist çapları saf veri halinde girilmiştir ve ayrıca 10-15mm arası, 16-20 mm arası ve 21 mm ve üzeri olarak 3 grup olacak şekilde ayrıldı. 137 hasta bulunan olgu grubunda, 81 hastanın bazal ultrasonografi günü yani kistin saptandığı gün bazal östradiol, LH ve progesteron değerleri kaydedildi.

İndüksiyon süresi kisti olan ve olmayan gruplar için not edildi. Gonadotropin başlangıç dozu, siklus boyunca total kullanılan gonadotropin dozu hesaplandı. Ayrıca kullanılan gonadotropinler; rekombinant preparatlar, üriner preparatlar, *highly purified* preparatlar ve kombinasyonları olarak gruplandı. Ovulasyon *trigger*'ın siklusun kaçınıcı günü olduğu ve bu *trigger* için rekombinat hCG, üriner hCG, *dual trigger* ve *agonist trigger*'ın hangisi kullanıldığı kaydedilmiştir. Ovulasyon *trigger* günü östradiol ve progesteron düzeyi; kist grubunda 107 hastada, kontrol grubunda 98 hastada bakıldı. Midluteal ölçülen serum östradiol ve progesteron düzeyi; kist grubunda 63 hastada, kontrol grubunda 54 hastada bakılmış olup kayıt formlarına işlenmiştir.

Siklus iptal olduysa nedeni ile birlikte kaydedildi. Elde edilen oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve oluşan embriyo sayısı not edildi. OPU işlemi ovulasyon tetiklemesinden 35,5 saat sonra yapılmıştır. Sadece taze transferler çalışmaya alındı. Transfer günü, transfer edilen embriyo sayısı ve grade'i belirtildi. Ayrıca embriyo transferine karar verildiği gün endometrial kalınlık not edildi.

Luteal dönemde kullanılan östrojen, progesteron kullanımı ve türü ve luteal GnRH - analogu kullanımına bakıldı. Progesteron kullanımı kendi içinde oral, transvajinal veya intramusküler kullanım ve kombinasyonları olarak gruplandırıldı.

Tüm hastalardan transferden iki hafta sonra serumda B-hCG ölçümü yapılarak gebeliğin elde edilip edilmediği değerlendirildi. Serum B-hCG değeri 5 mIU/ml'nin üzerinde olan olgular biyokimyasal gebelik olarak değerlendirildi. Klinik gebelik varlığı, B-hCG değeri pozitifliğinden 3 hafta sonra transvajinal ultrasonografide fetal kalp atımlarının tespiti olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızın primer sonucu; klinik gebeliktir. Ayrıca canlı doğum oranı, canlı doğum varsa bebek doğum gramı, haftası ve cinsiyeti belirtilmiştir. Doğumlar, normal doğum ve sezaryen olarak ayrıldı. Çoğul gebelikler belirtildi. Abort olup olmadığı ve biyokimyasal gebelikler not edildi.

c. Serum Biyokimyasal Değerlendirme Yöntemleri ve Görüntüleme Tekniği

Olguların takibinde Medison SonoAce X6 C3-7EP, C2-8 nolu prob transvajinal ultrason kullanılmıştır. Alınmış kan örneklerinde çalışılan parametreler ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda kabul edilen normal değer aralıkları:

- ✓ E2 (Foliküler faz: 19,5-144,2 pg/mL – Midsiklus: 63,9-356,7 pg/mL – Luteal faz: 55.8 – 214 pg/mL)
- ✓ LH (1,7-9,6 mIU/mL)
- ✓ Progesteron (Foliküler faz: 0- 1,24 ng/mL, Luteal faz: 3,2 – 24,7 ng/mL, Midluteal faz: 4,2 – 27,1 ng/mL)
- ✓ B-hCG (<5mIU/mL) olarak belirlenmiştir.

E2, LH, Progesteron ve B-hCG kemilüminesans yöntemi ile Siemens Immulite 2000xp cihazında, orijinal Immulite 2000 kitleri ile ölçülmektedir.

d. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min,maks) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler için kist ve kontrol grupları ve klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağıldığı bilinen parametreler için kist ve kontrol grupları, klinik gebelik olan ve olmayan gruplar, siklus iptali olan ve olmayan gruplar arasında Student's T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermediği bilinen parametreler için, kist çapları grupları arasında Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için ikişerli karşılaştırmalar kategorik değişkenlere Bonferroni düzeltmeli ki kare testi, normal dağılmayan ölçümle belirtilen değişkenlerde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında verilerin normal dağıldığı belirlenen durumlarda Pearson korelasyon testi, normal dağılmadığı belirlenen durumlarda ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Bazı değişkenlerin siklus iptalini öngörmedeki etkileri ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında 2010-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesine bağlı olarak görev yapmakta olan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi'ne başvuran, IVF siklus başlangıç günü kisti olan ve olmayan 273 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kist grubu 137 olgudan oluşmaktadır. Kisti olmayan 136 katılımcı kontrol grubu olarak isimlendirilmiştir. Araştırma bulguları aşağıdaki tablolar ve grafiklerde sunulmuştur.

Tablo 10'da kist grubu ve kontrol grupları arası yaş, gravide, parite ve AMH değerleri karşılaştırılması sunulmuştur. Kist grubunun yaş ortalaması $34,93 \pm 5,17$, kontrol grubunun yaş ortalaması $36,31 \pm 4,75$ 'tir ($p=0,022$). Gravide, parite ve AMH değişkenleri açısından kist ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Kist Grubu			Kontrol Grubu			P
	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS	
Yaş	137	34,93	5,17	136	36,31	4,75	0,022
Gravide	137	0,47	0,99	136	0,63	0,97	0,184
Parite	137	0,11	0,43	136	0,17	0,50	0,290
AMH (ng/mL)	56	1,06	0,96	72	0,96	0,84	0,527

*SS: Standart Sapma

Tablo-10: Kist ve kontrol grubu arası yaş, gravide, parite ve AMH değerlerin karşılaştırılması

Tablo 11'de kist ve kontrol grupları arası siklus sayısı, toplam antral folikül sayısı, indüksiyon süresi, toplam gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, toplanan oosit sayısı, metafaz(M2) oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısının karşılaştırılması sunulmuştur. İndüksiyon süresi kist grubunda ortalama $9,72 \pm 2,00$, kontrol grubunda ise $10,24 \pm 1,87$ 'dir ($p=0,027$). Toplam gonadotropin dozu ortalaması kist grubunda $3193,61 \pm 1240,53$, kontrol grubunda $3593,29 \pm 1204,68$ 'dir ($p=0,007$). Siklus sayısı, toplam antral folikül sayısı, ovulasyon tetikleme günü, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı değişkenleri açısından kist ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Kist Grubu			Kontrol Grubu			p
	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS	
Siklus Sayısı (n)	137	1,55	0,83	136	1,47	0,83	0,404
Toplam Antral Folikül Sayısı	137	7,53	4,80	136	7,80	4,70	0,641
İndüksiyon Süresi (gün)	137	9,72	2,00	136	10,24	1,87	0,027
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	137	3193,61	1240,53	136	3593,29	1204,68	0,007
Ovulasyon Tetikleme Günü	137	11,85	1,88	136	12,20	2,00	0,136
Toplanan Oosit Sayısı	137	6,81	4,73	136	6,41	4,10	0,450
M2 Oosit Sayısı	129	5,73	3,73	132	5,33	3,56	0,382
Fertilize Olan Oosit Sayısı	118	4,13	2,96	121	3,84	3,05	0,465
Oluşan embriyo Sayısı	117	4,06	2,94	120	3,76	2,80	0,420

*SS: Standart Sapma

Tablo-11: Kist ve kontrol grupları arası siklus sayısı, toplam antral folikül sayısı, indüksiyon süresi, toplam gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, toplanan oosit sayısı, metafaz(M2) oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısının karşılaştırılması

Tablo 12’de kist ve kontrol grupları arası ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2(östrojen), LH, progesteron, midluteal ölçülen serum E2(östrojen), progesteron, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık, bebek doğum haftası ve bebek doğum kilosu karşılaştırılması sunulmuştur. Ovulasyon tetikleme günü E2, LH, progesteron ve midluteal serum E2, progesteron, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık, bebek doğum haftası ve bebek doğum kilosu değişkenleri açısından kist ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Kist Grubu			Kontrol Grubu			P
	Sayı	Ortalama	SS	Sayı	Ortalama	SS	
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum E2 (pg/mL)	107	1527,37	906,01	98	1466,18	985,89	0,644
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum LH (mIU/mL)	106	2,61	3,32	98	2,76	2,28	0,706
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum P4 (ng/mL)	107	1,05	1,38	98	0,87	0,46	0,192
Midluteal Serum E2 (pg/mL)	63	558,30	552,68	54	554,80	346,65	0,968
Midluteal Serum P4 (ng/mL)	63	23,87	29,40	54	23,17	15,67	0,876
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	117	1,56	0,50	120	1,64	0,48	0,178
Endometrial Kalınlık (mm)	117	10,44	2,26	120	10,80	2,49	0,245
Bebek Doğum Haftası	23	36,65	2,71	26	37,65	1,74	0,126
Bebek Doğum Kilosu (gram)	23	2881,74	735,23	26	3117,12	663,83	0,245

*SS: Standart Sapma

Tablo-12: Kist ve kontrol grupları arası ovulasyon tetikleme günü E2(östrojen), LH, progesteron, midluteal serum E2(östrojen), progesteron, transfer edilen embriyo sayısı, endometrial kalınlık, bebek doğum haftası ve bebek doğum kilosu karşılaştırılması

Tablo 13’te kist ve kontrol grupları infertilite nedenlerinin dağılımının karşılaştırılması sunulmuştur. Hem kist hem de kontrol grubunda infertilite nedeni olarak; açıklanamayan infertilite, azalmış over rezervi, ileri maternal yaş, erkek faktör, tubal faktör, anovulasyon (PCOS) ve multiple faktör alınmıştır. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.

		Kist Grubu		Kontrol Grubu	
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
İnfertilite Nedeni	Açıklanamayan İnfertilite	28	20,74%	24	17,65%
	Azalmış Over Rezervi	29	21,48%	34	25,00%
	İleri Maternal Yaş	22	16,30%	34	25,00%
	Erkek Faktörü	16	11,85%	9	6,62%
	Tubal Faktör	13	9,63%	9	6,62%
	Anovulasyon(PCOS)	5	3,70%	3	2,21%
	Multiple Faktör	22	16,30%	23	16,91%

*Sütun Yüzdesi

Tablo-13: Kist ve kontrol grupları infertilite nedenlerinin dağılımının karşılaştırılması

Tablo 14’te kist ve kontrol grupları arası kullanılan siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü ve kullanılan ovulasyon tetikleme ajanına göre gruplandırılmış dağılımın karşılaştırılması sunulmuştur. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.

		Kist Grubu		Kontrol Grubu	
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Siklus Protokolü	Antagonist Protokol	111	81,02%	116	85,29%
	Long Agonist Protokol	20	14,60%	15	11,03%
	KOK + Antagonist Protokol	6	4,38%	5	3,68%
Kullanılan Gonadotropin Türü	Rekombinant + Üriner Preparat	47	34,31%	73	53,68%
	Sadece Rekombinant Preparat	34	24,82%	20	14,71%
	Üriner Highly Purified FSH+Üriner Preparat	20	14,60%	17	12,50%
	Sadece Üriner Preparat	17	12,41%	13	9,56%
	Highly Purified HMG + Rekombinant Preparat	13	9,49%	10	7,35%
	Sadece Highly Purified HMG	4	2,92%	1	0,74%
	Sadece Highly Purified Üriner FSH	2	1,46%	2	1,47%
Ovulasyon Tetikleme Ajanı	Rekombinant hCG	92	67,15%	85	62,50%
	Dual Trigger	31	22,63%	35	25,74%
	Agonist Trigger	9	6,57%	6	4,41%
	Üriner hCG	5	3,65%	10	7,35%

*Sütun Yüzdesi

Tablo-14: Kist ve kontrol grupları arası siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü ve ovulasyon tetikleme(trigger) ajanı karşılaştırılması

Tablo 15’te kist ve kontrol grupları arası luteal dönemde kullanılan östrojen, progesteron ve GnRH - analogu preparatı dağılımının karşılaştırılması sunulmuştur. Kisti olan grupta luteal östrojen kullanımı %76,64 iken kontrol grubunda %81,62’dir. Luteal progesteron kullanımı sadece transvajinal yolla veya oral ya da intramusküler preparatla kombine edilerek tercih edilmiştir. Luteal GnRH – analogu kullanımı kist grubunda %43,80 iken kontrol grubunda %32,35’tir. Sayı ve yüzdelere tabloda sunulmuştur.

		Kist Grubu		Kontrol Grubu	
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Luteal Östrojen Kullanımı	Yok	32,00	23,36%	25,00	18,38%
	Var	105,00	76,64%	111,00	81,62%
Luteal Progesteron Kullanımı	Transvajinal+Oral Preparat	80,00	58,39%	41,00	30,60%
	Transvajinal Progesteron Preparatı	35,00	25,55%	73,00	54,48%
	Transvajinal+İntramusküler Preparat	2,00	1,46%	4,00	2,99%
Luteal GnRH - analogu Kullanımı	Yok	77,00	56,20%	92,00	67,65%
	Var	60,00	43,80%	44,00	32,35%

***Sütun Yüzdesi**

Tablo-15: Kist ve kontrol grupları arası luteal dönemde kullanılan östrojen, progesteron ve GnRH- analogu preparatı dağılımının karşılaştırılması

Tablo 16’da kist ve kontrol grupları arası transfer edilen embriyo günü, siklus iptali, klinik gebelik, abortus, canlı doğum, doğum tipi ve çoğul gebelik dağılımının karşılaştırılması sunulmuştur. Çoğul gebeliğin dağılımı kist ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekte olup ($p=0,032$) kist grubunda ikiz gebelik %6,57, kontrol grubunda %1,47’dir. İncelenen diğer değişkenlerinin dağılımı açısından kist ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.

		Kist Grubu		Kontrol Grubu		P
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
Transfer Edilen Embriyo Günü	D2	40	29,41%	54	39,71%	0,173
	D3	44	32,35%	46	33,82%	
	D4	2	1,47%	3	2,21%	
	D5	30	22,06%	17	12,50%	
	Transfer Yok	20	14,71%	16	11,76%	
Siklus İptali	İptal Olmayan	117	85,4%	120	88,20%	0,489
	İptal Olan	20	14,6%	16	11,80%	
Klinik Gebelik	Yok	106,00	77,37%	103,00	75,74%	0,750
	Var	31,00	22,63%	33,00	24,26%	
Abortus	Biokimyasal Gebelik	8,00	5,84%	4,00	2,96%	0,247
	1. Trimester Kaybı	8,00	5,84%	4,00	2,96%	
	Yok	121,00	88,32%	127,00	94,07%	
Canlı Doğum	Yok	114,00	83,21%	110,00	80,88%	0,616
	Var	23,00	16,79%	26,00	19,12%	
Doğum Tipi	Doğum Yok	114,00	83,21%	108,00	80,60%	0,562
	Sezaryen	22,00	16,06%	23,00	17,16%	
	Vajinal Doğum	1,00	0,73%	3,00	2,24%	
Çoğul Gebelik	Yok	128,00	93,43%	134,00	98,53%	0,032
	İkiz Gebelik	9,00	6,57%	2,00	1,47%	

*Sütun Yüzdesi

Tablo-16: Kist ve kontrol grupları arası transfer edilen embriyo günü, siklus iptali, klinik gebelik, abortus, canlı doğum, doğum tipi ve çoğul gebelik dağılımının karşılaştırılması

Tablo 17’de yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, kistin saptandığı gün ölçülen serum E2, LH, P4, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2, P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkileri tüm katılımcılar için karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Yaş ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $36,15 \pm 4,99$, olan grupta $33,86 \pm 4,65$ ’dir ($p=0,001$). Toplam antral folikül sayısı ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $7,01 \pm 4,18$, olan grupta $9,81 \pm 5,77$ ’dir ($p=0,001$). Toplam gonadotropin dozu ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3481,82 \pm 1282,05$ IU, olan grupta $3101,75 \pm 1032,47$ IU’dir ($p=0,017$). Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum LH ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $2,95 \pm 3,16$ mIU/mL, olan grupta $1,76 \pm 1,04$ mIU/mL’dir ($p<0,001$). Midluteal ölçülen serum E2 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $499,43 \pm 403,07$ pg/mL, olan grupta $767,40 \pm 616,15$ pg/mL’dir ($p=0,048$). İncelenen diğer değişkenlerinin dağılımı açısından klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Klinik gebelik						P
	Yok			Var			
	Sayı	Ortalama	SS*	Sayı	Ortalama	SS*	
Yaş	209	36,15	4,99	64	33,86	4,65	0,001
AMH (ng/mL)	102	0,92	0,86	26	1,30	0,97	0,053
Toplam Antral Folikül Sayısı	209	7,01	4,18	64	9,81	5,77	0,001
Kist Saptandığı Gün Ölçülen Serum E2 (pg/mL)	67	64,57	51,42	18	63,06	36,60	0,908
Kist Saptandığı Gün Ölçülen Serum LH (mIU/mL)	67	4,24	2,60	18	4,17	2,52	0,920
Kist Saptandığı Gün Ölçülen Serum P4 (ng/mL)	67	0,42	0,28	18	0,77	1,25	0,263
Total Gonadotropin Dozu (IU)	209	3481,82	1282,05	64	3101,75	1032,47	0,017
Ovulasyon Tetikleme Günü	209	12,11	2,04	64	11,75	1,57	0,145
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum E2 (pg/mL)	157	1490,25	990,71	48	1523,87	776,36	0,829
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum LH (mIU/mL)	157	2,95	3,16	47	1,76	1,04	<0,001
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum P4 (ng/mL)	157	0,97	1,01	48	0,97	1,18	0,989
Midluteal Serum E2 (pg/ mL)	92	499,43	403,07	25	767,40	616,15	0,048
Midluteal Serum P4 (ng/mL)	92	21,50	24,31	25	31,07	21,44	0,077

*SS: Standart Sapma

Tablo-17: Yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, kistin saptandığı gün ölçülen serum E2, LH, P4, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2, P4 değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin **tüm katılımcılar** için karşılaştırması

Tablo 18’de toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkileri tüm katılımcılar için karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Toplanan oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $6,34 \pm 4,25$, olan grupta $8,52 \pm 4,13$ ’dür ($p < 0,001$). M2 oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $5,08 \pm 3,64$, olan grupta $6,91 \pm 3,34$ ’dir ($p < 0,001$). Fertilize olan oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,68 \pm 3,11$, olan grupta $4,81 \pm 2,54$ ’dür ($p = 0,010$). Oluşan embriyo ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,60 \pm 2,93$, olan grupta $4,73 \pm 2,53$ ’dür ($p = 0,007$). İncelenen diğer değişkenlerinin dağılımı açısından klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Klinik gebelik						P
	Yok			Var			
	Sayı	Ortalama	SS*	Sayı	Ortalama	SS*	
Toplanan Oosit Sayısı	199	6,34	4,25	64	8,52	4,13	<0,001
M2 Oosit Sayısı	197	5,08	3,64	64	6,91	3,34	<0,001
Fertilize Olan Embriyo Sayısı	175	3,68	3,11	64	4,81	2,54	0,010
Oluşan Embriyo Sayısı	173	3,60	2,93	64	4,73	2,53	0,007
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	173	1,58	0,50	64	1,66	0,48	0,271
Endometrial Kalınlık (mm)	173	10,56	2,29	64	10,79	2,61	0,511

*SS: Standart Sapma

Tablo-18: Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin **tüm katılımcılar** için karşılaştırılması

Tablo 19’da infertilite nedeni, siklus protokolü, kist varlığı ve sayısı, kist çapı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için sunulmuştur. Multiple faktörler mevcutken klinik gebelik oranı %6,67’dir. Açıklanamayan infertilitede klinik gebelik oranı %34,62’dir. Anovulasyon(PCOS) grubunda ise, hasta sayısı 8 olmakla beraber klinik gebelik oranı %75’tir. Kist varlığı, sayısı ve kist çapı açısından klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.

		Klinik Gebelik				P
		Yok		Var		
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
İnfertilite Nedeni	Multiple Nedenler	42	93,33%	3	6,67%	
	İleri Maternal Yaş	47	83,93%	9	16,07%	
	Azalmış Over Rezervi	49	77,78%	14	22,22%	
	Erkek Faktör	18	72,00%	7	28,00%	
	Tubal Faktör	15	68,18%	7	31,82%	
	Açıklanamayan İnfertilite	34	65,38%	18	34,62%	
	Anovulasyon (PCOS)	2	25,00%	6	75,00%	
Siklus Protokolü	KOK + Antagonist Protokol	8	72,73%	3	27,27%	
	Antagonist Protokol	171	75,33%	56	24,67%	
	Long Agonist Protokol	30	85,71%	5	14,29%	
Kist Varlığı	Yok	103	75,74%	33	24,26%	0,991
	1 Adet	86	77,48%	25	22,52%	
	2 Adet	16	76,19%	5	23,81%	
	3 Adet	3	75,00%	1	25,00%	
Kist Çapı (mm)	Yok	103	75,74%	33	24,26%	0,976
	10-15 mm	69	77,53%	20	22,47%	
	16-20 mm	25	75,76%	8	24,24%	
	21 mm ve Üzeri	12	80,00%	3	20,00%	

*Satır Yüzdesi

Tablo-19: İnfertilite nedeni, siklus protokolü, kist varlığı ve sayısı, kist çapı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 20’de kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH- analoğu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin tüm katılımcılar için sunulmuştur. Transfer edilen embriyo gününün yüzdesel dağılımı klinik gebelik olan grup %40,43 ile D5 transferdir. Klinik gebelik olmayan grupta ise en yüksek olarak %82,98 ile D2 transferdir. Klinik gebelik olmayan grupta, luteal östrojen kullanımı %72,22, klinik gebeliği olan grupta %27,78’dir. Luteal progesteron kullanımı ve kullanılan preparatlar tabloda yüzde ve sayılarla ifade edilmiştir. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.

		Klinik Gebelik			
		Yok		Var	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kullanılan Gonadotropin Türü	Sadece <i>Highly Purified Üriner FSH</i>	2	50,00%	2	50,00%
	Sadece <i>Highly Purified HMG</i>	3	60,00%	2	40,00%
	Sadece Rekombinant Preparat	39	72,22%	15	27,78%
	Rekombinant + Üriner Preparat	91	75,83%	29	24,17%
	<i>Highly Purified HMG</i> + Rekombinant Preparat	18	78,26%	5	21,74%
	Sadece Üriner Preparat	25	83,33%	5	16,67%
	<i>Highly Purified Üriner FSH</i> + Üriner Preparat	31	83,78%	6	16,22%
Ovulasyon Tetikleme Ajanı	Dual Trigger	43	65,15%	23	34,85%
	Agonist Trigger	11	73,33%	4	26,67%
	Rekombinant hCG	142	80,23%	35	19,77%
	Üriner hCG	13	86,67%	2	13,33%
Transfer Edilen Embriyo Günü	D5	28	59,57%	19	40,43%
	D4	3	60,00%	2	40,00%
	D3	64	71,11%	26	28,89%
	D2	78	82,98%	16	17,02%
Luteal Östrojen Kullanımı	Östrojen Kullanımı Yok	53	92,98%	4	7,02%
	Östrojen Kullanımı Var	156	72,22%	60	27,78%
Luteal Progesteron Kullanımı	Tranvajinal + İntramusküler Preparat	2	33,33%	4	66,67%
	Transvajinal + Oral Preparat	85	70,25%	36	29,75%
	Tranvajinal Progesteron Preparatı	84	77,78%	24	22,22%
Luteal GnRH - analogu Kullanımı	Luteal GnRH - analogu Kullanımı Yok	104	75,40%	34	24,60%
	Luteal GnRH - analogu Kullanımı Var	74	71,15%	30	28,85%

*Satır Yüzdesi

Tablo - 20: Kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH - analogu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin **tüm katılımcılar** için karşılaştırılması

Tablo 21’de yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, kist saptandığı gün ölçülen serum E2, LH, P4, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2 ve P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı ve fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin kist grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması sunulmuştur. Yaş ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $35,40 \pm 5,17$, olan grupta $33,32 \pm 4,90$ ’dır ($p=0,049$). Toplam antral folikül sayısı ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $6,89 \pm 4,25$, olan grupta $9,74 \pm 5,89$ ’dur ($p=0,016$). Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum LH ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $2,91 \pm 3,69$, olan grupta $1,56 \pm 0,95$ ’dir ($p=0,004$). Toplanan oosit sayısı klinik gebelik olmayan grupta $6,54 \pm 4,43$, olan grupta $9,45 \pm 4,30$ ’dur ($p=0,002$). M2 oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $5,09 \pm 3,65$, olan grupta $7,74 \pm 3,30$ ’dur ($p<0,001$). Fertilize olan oosit ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,59 \pm 2,89$, olan grupta $5,65 \pm 2,63$ ’tür ($p=0,001$). Oluşan embriyo ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,52 \pm 2,88$, olan grupta $5,55 \pm 2,61$ ’dir ($p=0,001$). İncelenen diğer değişkenlerinin dağılımı açısından klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Klinik Gebelik						P
	Yok			Var			
	Sayı	Ortalama	SS*	Sayı	Ortalama	SS*	
Yaş	106	35,40	5,17	31	33,32	4,90	0,049
AMH (ng/mL)	44	0,91	0,90	12	1,59	1,06	0,031
Toplam Antral Folikül Sayısı	106	6,89	4,25	31	9,74	5,89	0,016
Kist Saptandığı Gün Ölçülen Serum E2 (pg/mL)	64	65,08	52,33	17	65,30	36,44	0,987
Kist Saptandığı Gün Ölçülen Serum LH (mIU/mL)	64	4,14	2,60	17	4,10	2,58	0,953
Kist Saptandığı Gün Ölçülen Serum P4 (ng/mL)	64	0,40	0,25	17	0,78	1,28	0,250
Total Gonadotropin Dozu (IU)	106	3237,97	1255,88	31	3041,94	1193,90	0,441
Ovulasyon Tetikleme Günü	106	11,89	2,04	31	11,71	1,22	0,550
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum E2 (pg/mL)	82	1514,05	975,06	25	1571,08	643,50	0,784
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum LH (mIU/mL)	82	2,91	3,69	24	1,56	0,95	0,004
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum P4 (ng/mL)	82	1,00	1,32	25	1,22	1,59	0,488
Midluteal Serum E2 (pg/mL)	50	502,53	490,35	13	772,81	730,47	0,226
Midluteal Serum P4 (ng/mL)	50	22,49	30,37	13	29,16	25,72	0,471
Toplanan Oosit Sayısı	98	6,54	4,43	31	9,45	4,30	0,002
M2 Oosit Sayısı	98	5,09	3,65	31	7,74	3,30	<0,001
Fertilize Olan Oosit Sayısı	87	3,59	2,89	31	5,65	2,63	0,001
Oluşan Embriyo Sayısı	86	3,52	2,88	31	5,55	2,61	0,001
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	86	1,53	0,50	31	1,61	0,50	0,458
Endometrial Kalınlık (mm)	86	10,47	2,28	31	10,36	2,24	0,831

*SS: Standart Sapma

Tablo-21: yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, kist saptandığı gün ölçülen serum E2, LH, P4, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2 ve P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin **kist grubundaki katılımcılar** için karşılaştırılması

Tablo 22’de infertilite nedeni, siklus protokolü, kist sayısı ve çapı, kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH - analogu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin kist grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması sunulmuştur. İnfertilite nedeni olarak multiple faktörler varlığında klinik gebelik sadece bir hastada saptandı. Anovulasyon(PCOS) varlığında 5 hastanın 4 tanesinin klinik gebelik görülmüştür. Klinik gebelik olmayan grupta luteal dönemde östrojen kullanımı %71,43, olan grupta %28,57’dir. Sayı ve yüzdelere tabloda sunulmuştur.

		Klinik Gebelik			
		Yok		Var	
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
İnfertilite Nedeni	Multiple Faktör	21	95,45%	1	4,55%
	Azalmış Over Rezervi	24	82,76%	5	17,24%
	İleri Maternal Yaş	17	77,27%	5	22,73%
	Açıklanamayan İnfertilite	21	75,00%	7	25,00%
	Tubal Faktör	9	69,23%	4	30,77%
	Erkek Faktör	11	68,75%	5	31,25%
	Anovulasyon(PCOS)	1	20,00%	4	80,00%
Siklus Protokolü	KOK + Antagonist Protokol	4	66,67%	2	33,33%
	Antagonist Protokol	84	75,68%	27	24,32%
	Long Agonist Protokol	18	90,00%	2	10,00%
Kist Varlığı	1 Adet	86	77,48%	25	22,52%
	2 Adet	16	76,19%	5	23,81%
	3 Adet	3	75,00%	1	25,00%
Kist Çapı (mm)	10-15 mm	69	77,53%	20	22,47%
	16-20 mm	25	75,76%	8	24,24%
	21 mm ve üzeri	12	80,00%	3	20,00%

*Satır Yüzdesi

Tablo-22: İnfertilite nedeni, siklus protokolü, kist sayısı ve çapı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin **kist grubundaki katılımcılar** için karşılaştırılması

Tablo 23'te kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH - analogu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin kist grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması sunulmuştur. Klinik gebelik olmayan grupta luteal dönemde östrojen kullanımı %71,43, olan grupta %28,57'dir. Klinik gebelik olmayan grupta luteal GnRH – analogu kullanımı %70,0, olan grupta %30,0'dır. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.

		Klinik Gebelik			
		Yok		Var	
		Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Gonadotropin Türü	<i>Üriner Highly Purified FSH+Üriner Preparat</i>	15	75,00%	5	25,00%
	<i>Sadece Highly Purified HMG</i>	3	75,00%	1	25,00%
	<i>Sadece Rekombinant Preparat</i>	26	76,47%	8	23,53%
	<i>Rekombinant + Üriner Preparat</i>	36	76,60%	11	23,40%
	<i>Highly Purified HMG + Rekombinant Preparat</i>	10	76,92%	3	23,08%
	<i>Sadece Üriner Preparat</i>	14	82,35%	3	17,65%
Ovulasyon Tetikleme Ajanı	Dual Trigger	22	70,97%	9	29,03%
	Agonist Trigger	7	77,78%	2	22,22%
	Rekombinant hCG	72	78,26%	20	21,74%
Transfer Edilen Embriyo Günü	D2	34	85,00%	6	15,00%
	D3	31	70,45%	13	29,55%
	D4	1	50,00%	1	50,00%
	D5	20	66,67%	10	33,33%
Luteal Östrojen Kullanımı	Östrojen Kullanımı Yok	31	96,88%	1	3,13%
	Östrojen Kullanımı Var	75	71,43%	30	28,57%
Luteal Progesteron Kullanımı	Transvajinal + İntramusküler Preparat	1	50,00%	1	50,00%
	Transvajinal + Oral Preparat	56	70,00%	24	30,00%
	Transvajinal Preparat	29	82,86%	6	17,14%
Luteal GnRH-analogu Kullanımı	Yok	64	83,12%	13	16,88%
	Var	42	70,00%	18	30,00%

*Satır Yüzdesi

Tablo-23: Kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH-analogu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin **kist grubundaki katılımcılar** için karşılaştırılması

Tablo 24’te yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2 ve P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin kontrol grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması sunulmuştur. Yaş ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $36,93 \pm 4,71$, olan grupta $34,36 \pm 4,42$ ’dir ($p=0,006$). Toplam antral folikül sayısı ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $7,14 \pm 4,13$, olan grupta $9,88 \pm 5,75$ ’dir ($p=0,015$). Ovulasyon tetikleme günü serum LH ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $3,00 \pm 2,49$, olan grupta $1,97 \pm 1,10$ ’dur ($p=0,006$). Ovulasyon tetikleme günü serum P4 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $0,93 \pm 0,49$, olan grupta $0,69 \pm 0,27$ ’dir ($p=0,004$). Ovulasyon tetikleme günü progesteronun daha yüksek olması klinik gebeliği azaltmaktadır. Midluteal ölçülen serum E2 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $495,74 \pm 270,59$, olan grupta $761,54 \pm 496,12$ ’dir ($p=0,018$). Gebelik olan grupta midluteal östrojen daha yüksek olarak görülmektedir. Midluteal ölçülen serum P4 ortalaması klinik gebelik olmayan grupta $20,32 \pm 14,39$, olan grupta $33,14 \pm 16,50$ ’dir ($p=0,011$). Midluteal serum P4 değerinin gebelik olan grupta daha yüksek olduğu bulundu. İncelenen diğer değişkenlerinin dağılımı açısından klinik gebelik olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

	Klinik Gebelik						P
	Yok			Var			
	Sayı	Ortalama	SS*	Sayı	Ortalama	SS*	
Yaş	103	36,93	4,71	33	34,36	4,42	0,006
AMH (ng/mL)	58	0,93	0,84	14	1,06	0,85	0,608
Toplam Antral Folikül Sayısı	103	7,14	4,13	33	9,88	5,75	0,015
Total Gonadotropin Dozu (IU)	103	3732,77	1266,00	33	3157,94	869,29	0,004
Ovulasyon Tetikleme Günü	103	12,33	2,03	33	11,79	1,87	0,176
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum E2 (pg/mL)	75	1464,23	1013,47	23	1472,57	911,40	0,972
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum LH (mIU/mL)	75	3,00	2,49	23	1,97	1,10	0,006
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum P4 (ng/mL)	75	0,93	0,49	23	0,69	0,27	0,004
Midluteal Serum E2 (pg/mL)	42	495,74	270,59	12	761,54	496,12	0,018
Midluteal Serum P4 (ng/mL)	42	20,32	14,39	12	33,14	16,50	0,011
Toplanan Oosit Sayısı	101	6,14	4,09	33	7,64	3,81	0,066
M2 Oosit Sayısı	99	5,07	3,64	33	6,12	3,23	0,143
Fertilize Olan Oosit Sayısı	88	3,77	3,32	33	4,03	2,21	0,681
Oluşan Embriyo Sayısı	87	3,68	2,99	33	3,97	2,23	0,612
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	87	1,62	0,49	33	1,70	0,47	0,441
Endometrial Kalınlık (mm)	87	10,65	2,31	33	11,19	2,90	0,294

*SS: Standart Sapma

Tablo-24: yaş, AMH, toplam antral folikül sayısı, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü, ovulasyon tetikleme günü serum E2, LH, P4, midluteal ölçülen serum E2 ve P4, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık değerlerinin klinik gebeliğe etkilerinin kontrol grubundaki katılımcılar için karşılaştırılması

Tablo 25’te infertilite nedeni, siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH - analogu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin **kontrol grubundaki** katılımcılar için karşılaştırılması sunulmuştur. Klinik gebelik olmayan grupta D2 transfer oranı %81,48’dir. Klinik gebelik olan grupta D5 transfer oranı %52,94’tür. Luteal östrojen kullanımı klinik gebeliği olmayan grupta %72,97, olan grupta %27,03’tür. Luteal GnRH – analogu kullanımı klinik gebeliği olmayan grupta % 72,73, olan grupta % 27,27’dir. Sayı ve yüzdeler tabloda sunulmuştur.



		Klinik Gebelik			
		Yok		Var	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
İnfertilite Nedeni	Multiple Faktör	21	91,30%	2	8,70%
	İleri Maternal Yaş	30	88,24%	4	11,76%
	Erkek Faktör	7	77,78%	2	22,22%
	Azalmış Over Rezervi	25	73,53%	9	26,47%
	Tubal Faktör	6	66,67%	3	33,33%
	Açıklanamayan İnfertilite	13	54,17%	11	45,83%
	Anovulasyon(PCOS)	1	33,33%	2	66,67%
Siklus Protokolü	Antagonist Protokol	87	75,00%	29	25,00%
	Long Agonist Protokol	12	80,00%	3	20,00%
	KOK + Antagonist Protokol	4	80,00%	1	20,00%
Gonadotropin Türü	Sadece Rekombinant Preparat	13	65,00%	7	35,00%
	Rekombinant + Üriner Preparat	55	75,34%	18	24,66%
	Highly Purified HMG + Rekombinant Preparat	8	80,00%	2	20,00%
	Sadece Üriner Preparat	11	84,62%	2	15,38%
	Üriner Highly Purified FSH+Üriner Preparat	16	94,12%	1	5,88%
Ovulasyon Tetikleme Ajanı	Dual Trigger	21	60,00%	14	40,00%
	Agonist Trigger	4	66,67%	2	33,33%
	Üriner hCG	8	80,00%	2	20,00%
	Rekombinant hCG	70	82,35%	15	17,65%
Transfer Edilen Embriyo Günü	D2	44	81,48%	10	18,52%
	D3	33	71,74%	13	28,26%
	D4	2	66,67%	1	33,33%
	D5	8	47,06%	9	52,94%
Luteal Östrojen Kullanımı	Luteal Östrojen Kullanımı Yok	22	88,00%	3	12,00%
	Luteal Östrojen Kullanımı Var	81	72,97%	30	27,03%
Luteal Progesteron Kullanımı	Transvajinal + İntramusküler Preparat	1	25,00%	3	75,00%
	Transvajinal + Oral Preparat	29	70,73%	12	29,27%
	Transvajinal Preparat	55	75,34%	18	24,66%
Luteal GnRH - analoğu Kullanımı	Yok	71	77,17%	21	22,83%
	Var	32	72,73%	12	27,27%

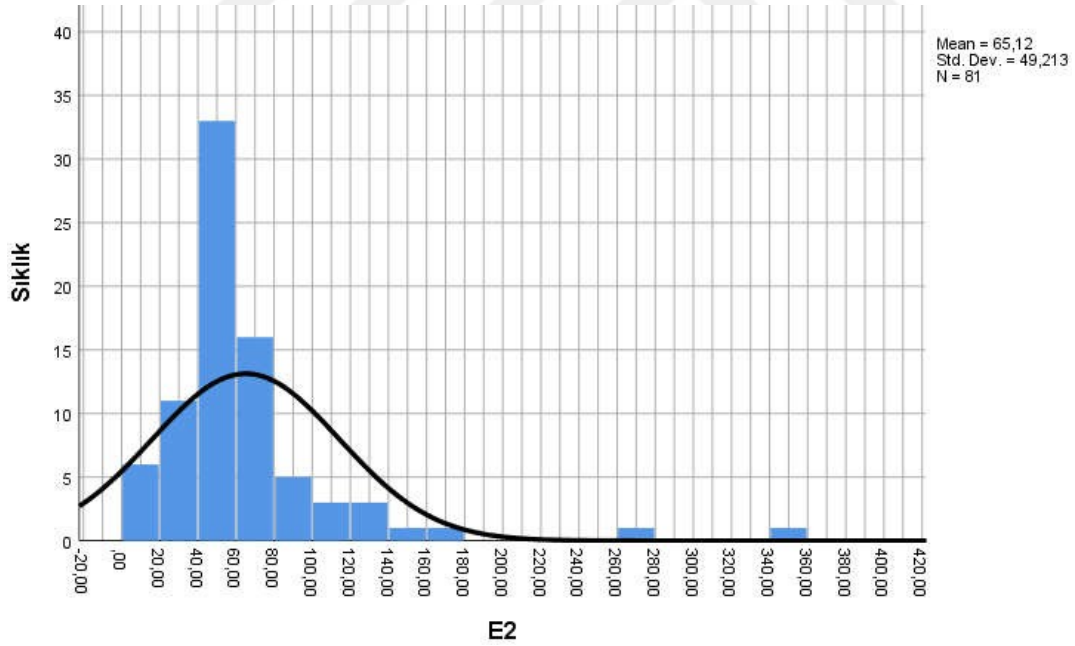
*Satır Yüzdesi

Tablo-25: İnfertilite nedeni, siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü, ovulasyon tetikleme ajanı, transfer edilen embriyo günü, luteal östrojen, progesteron ve GnRH- analoğu kullanımı dağılımlarının klinik gebeliğe etkilerinin **kontrol grubundaki katılımcılar** için karşılaştırılması

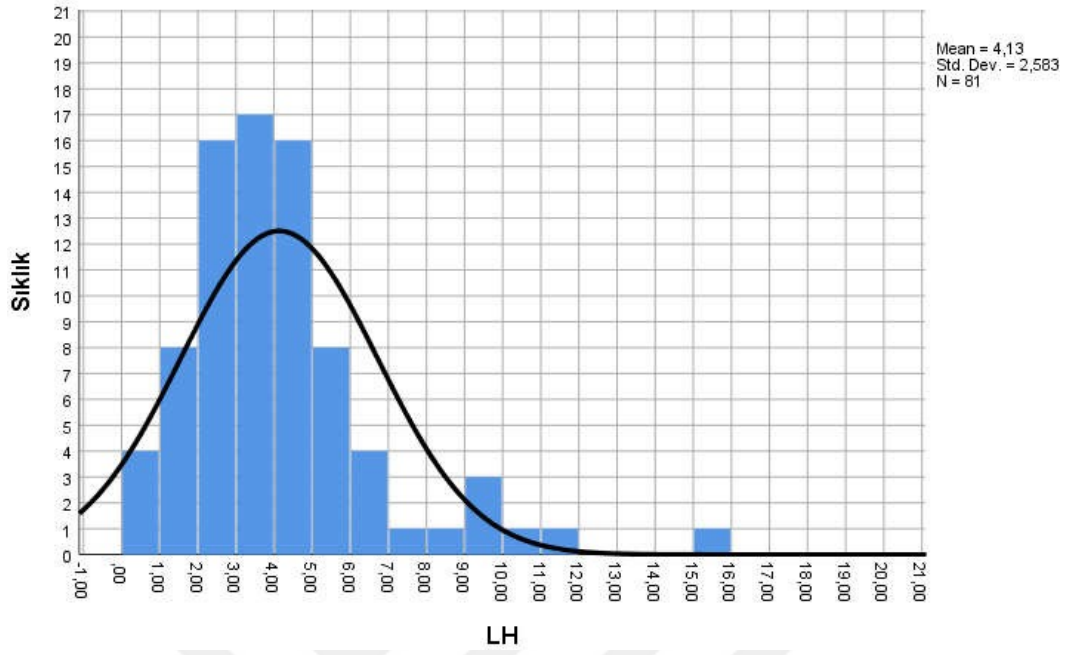
Tablo 26’da kist grubu katılımcıların E2, LH ve P4 değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Kist saptandığı gün bakılan serum E2 ortalaması $65,12 \pm 49,21$ pg/mL (Şekil 6), kist saptandığı gün bakılan serum LH ortalaması $4,13 \pm 2,58$ mIU/mL (Şekil 7) ve kist saptandığı gün bakılan serum progesteron ortalaması $0,48 \pm 0,63$ ng/mL’dir (Şekil 8).

	Kist Östrojen (pg/mL)	Kist LH (mIU/mL)	Kist Progesteron (ng/mL)
N	81	81	81
Ortalama	65,12	4,13	0,48
Standart Sapma	49,21	2,58	0,63
Ortanca	52,00	3,74	0,35
Minimum	7,60	0,66	0,02
Maximum	344,00	15,20	5,61

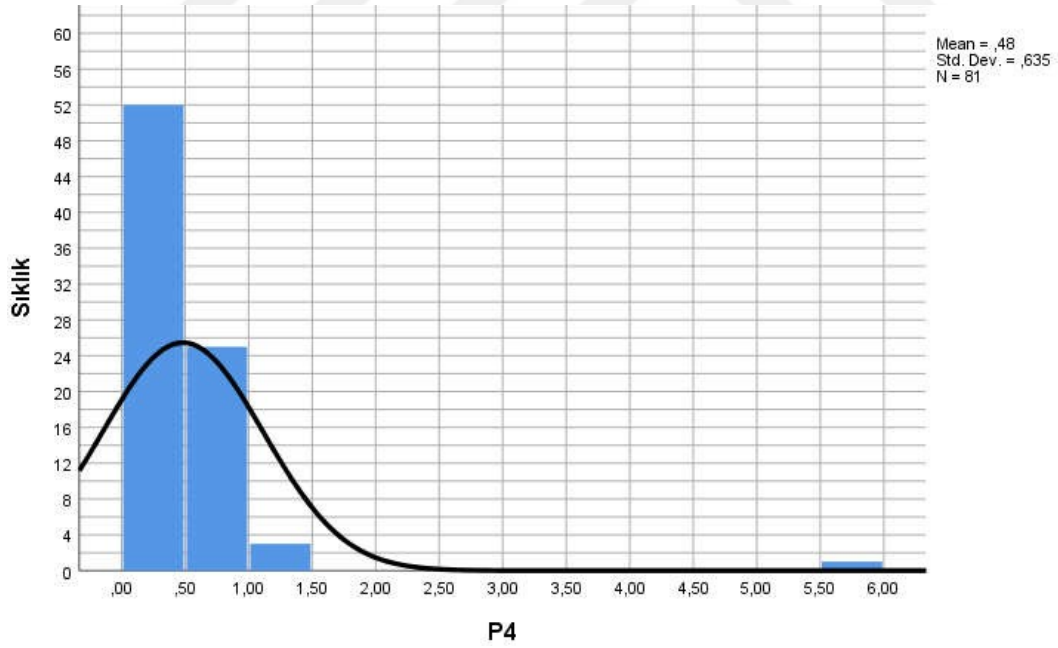
Tablo-26: Kist grubu katılımcıların E2, LH ve Progesteron değerlerinin dağılımı



Şekil-6: Kist grubu katılımcıların E2 histogramı



Şekil-7: Kist grubu katılımcıların LH histogramı



Şekil-8: Kist grubu katılımcıların P4 histogramı

Tablo 27’de kist çaplarına göre E2, LH ve P4 değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Kist LH değeri ortancası kist çapı 10-15 mm olan grupta 3,92(0,89-7,04), 16-20 mm olan grupta 2,71(0,68-9,50) ve 21 mm ve üzeri olan grupta 3,80(0,66-15,20)’dir (p=0,030). E2 ve P4 değişkenleri ile anlamlı ilişki mevcut değildir.

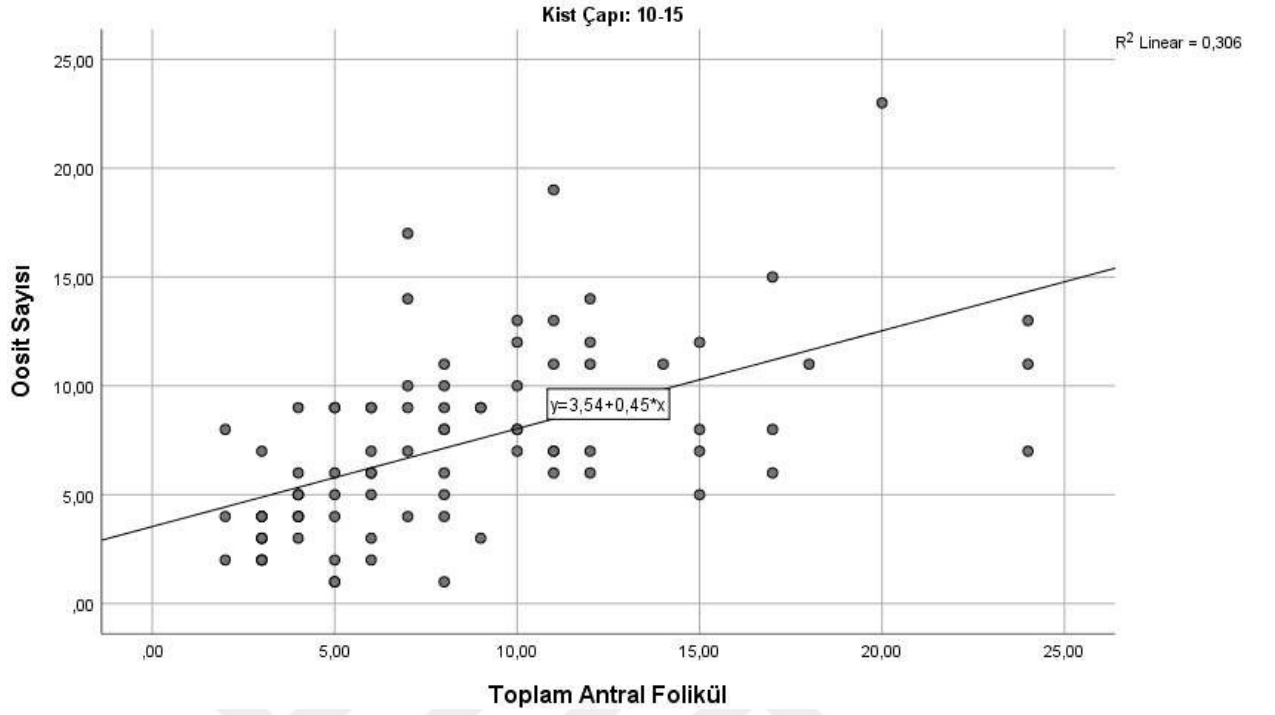
			Kistin Saptandığı Gün Ölçülen Serum E2 (pg/mL)	Kistin Saptandığı Gün Ölçülen Serum LH (mIU/mL)	Kistin Saptandığı Gün Ölçülen Serum P4 (ng/mL)
Kist Çapı (mm)	10-15 ^a (n=44)	Ortanca	51,50	3,92	0,32
		Min-Max	7,60-124,00	0,89-7,04	0,08-1,13
	16-20 ^b (n=24)	Ortanca	52,00	2,71	0,41
		Min-Max	16,00-263,00	0,68-9,50	0,02-1,30
	21 ve Üzeri ^c (n=13)	Ortanca	71,00	3,80	0,46
		Min-Max	11,80-344,00	0,66-15,20	0,16-5,61
			0,535	0,030 a>b	0,418

Tablo-27: Kist çaplarına göre E2, LH ve P4 değerlerinin dağılımı

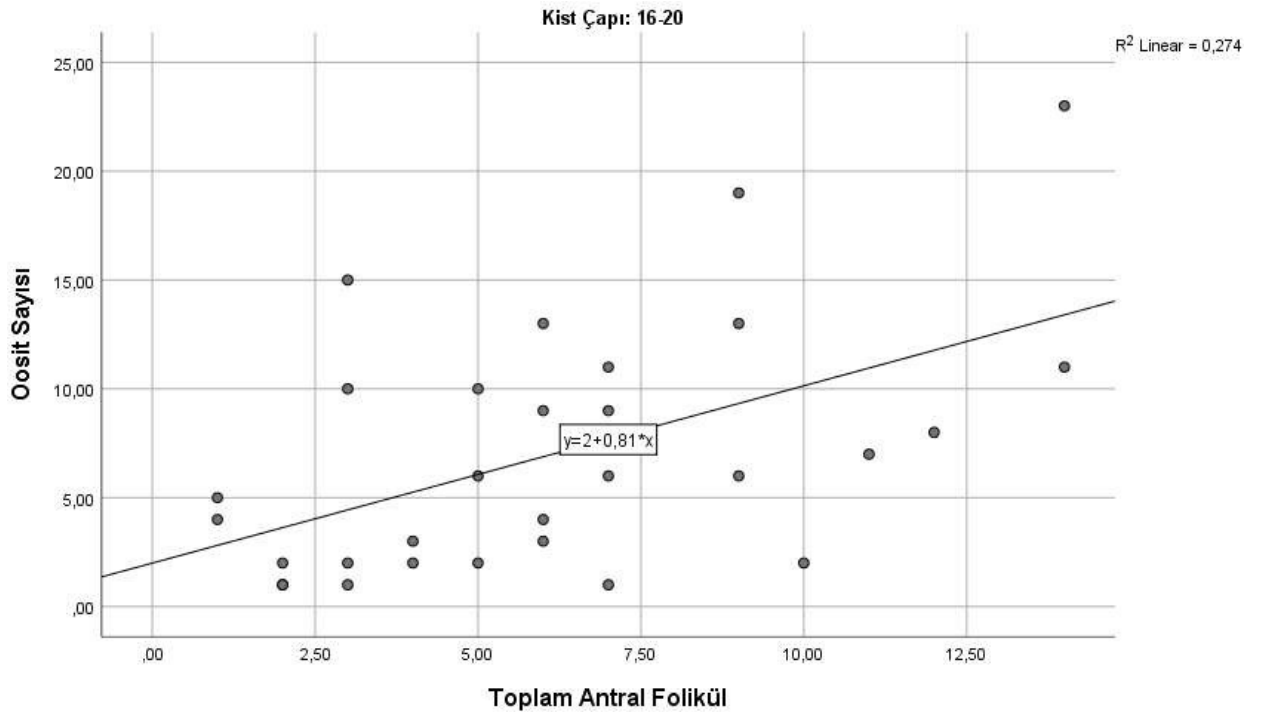
Tablo 28’de kist çaplarına göre toplam antral folikül sayıları ile oosit sayıları arası korelasyonun değerlendirilmesi sunulmuştur. Kist apı 10-15 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (r=0,626) (şekil 9). Kist apı 16-20 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (r=0,488) (şekil 10). Kist apı 21 mm ve üzeri olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında anlamlı korelasyon mevcut değildir.

				Oosit Sayısı
Kist apı	10-15 mm	Toplam Antral Folikül	R	0,626
			P	<0,001
			N	86
	16-20 mm	Toplam Antral Folikül	R	0,488
			P	0,006
			N	30
	21 mm ve zeri	Toplam Antral Folikül	R	0,366
			P	0,219
			N	13

Tablo-28: Kist çaplarına göre toplam antral folikül sayıları ile toplanan oosit sayıları arası korelasyonun değerlendirilmesi



Şekil-9: Kist çapı 10-15 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı - toplanan oosit sayısı saçılım grafiği



Şekil-10: Kist çapı 16-20 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı – toplanan oosit sayısı saçılım grafiği

Tablo 29’da kist çaplarına göre klinik gebelik durumu ile toplam antral folikül sayısının karşılaştırılması sunulmuştur. Kist olmayan grupta yapılan karşılaştırmada klinik gebelik olanlarda toplam antral folikül ortalaması $9,88\pm5,75$, klinik gebelik olmayanlarda $7,14\pm4,13$ ’tür ($p=0,015$). Kist çapları 10-15, 16-20 ve 21 ve üzeri olan gruplarda arada ilişki bulunmamaktadır. Ortalama ve standart sapmalar tabloda sunulmuştur.

		N	Toplam Antral Folikül Sayısı Ortalama	SS*	P
Kist Yok	Klinik Gebelik Yok	103	7,14	4,13	0,015
	Klinik Gebelik Var	33	9,88	5,75	
10-15	Klinik Gebelik Yok	69	7,59	4,39	0,082
	Klinik Gebelik Var	20	10,50	6,76	
16-20	Klinik Gebelik Yok	25	5,24	3,33	0,069
	Klinik Gebelik Var	8	7,87	3,80	
21 ve zeri	Klinik Gebelik Yok	12	6,25	4,37	0,242
	Klinik Gebelik Var	3	9,67	4,04	

*SS: Standart Sapma

Tablo-29: Kist çaplarına göre klinik gebelik durumu ile toplam antral folikül sayısının karşılaştırılması

Tablo 30’da kist çapı ve ovulasyon tetikleme günü serum E2 değerlerinin siklus iptaline etkisinin değerlendirilmesi sunulmuştur. Siklusu iptal olmayan grupta kist çapı ortalaması $15,29 \pm 7,17$ iken, siklus iptal olan grupta $18,95 \pm 10,79$ ’dur ($p=0,054$). Siklus iptal olmayan grupta ovulasyon tetikleme günü serum E2 değeri ortalaması $1582,87 \pm 951,00$, olan grupta $858,96 \pm 574,33$ ’dir ($p<0,001$).

	Siklus İptali						p
	İptal Değil			İptal			
	Sayı	Ortalama	SS*	Sayı	Ortalama	SS*	
Kist Çapı	117	15,29	7,17	20	18,95	10,79	0,054
Ovulasyon Tetikleme Günü Serum E2 (pg/mL)	181	1582,87	951,00	24	858,96	574,33	<0,001

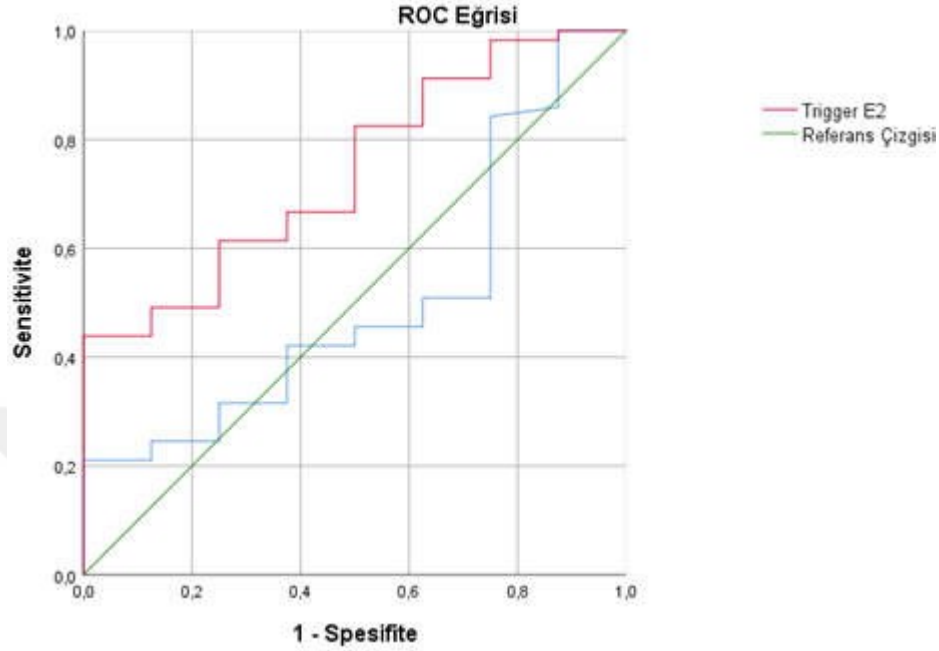
*SS: Standart Sapma

Tablo-30: Kist çapı ve ovulasyon tetikleme günü serum E2 değerlerinin siklus iptaline etkisinin değerlendirilmesi

Tablo 31’de ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 siklus iptalini öngörmedeki etkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi sunulmuştur. Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 ile siklus iptali arasında anlamlı ilişki mevcut olup ($p=0,028$) AUC değeri 0,741’dir (Şekil-11).

	Area Under Curve	Standart Hata	P
Trigger E2	0,741	0,082	0,028

Tablo-31: Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 değerlerinin siklus iptalini öngörmedeki etkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



Şekil-11: Ovulasyon tetikleme günü serum E2 değerlerinin siklus iptali ile ROC eğrisi

Tablo 32’de ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri sunulmuştur. Değer Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmış olup 1253 değeri kesme değeri olarak belirlenmiştir. Sensitivite ve spesifite değeri tabloda sunulmuştur.

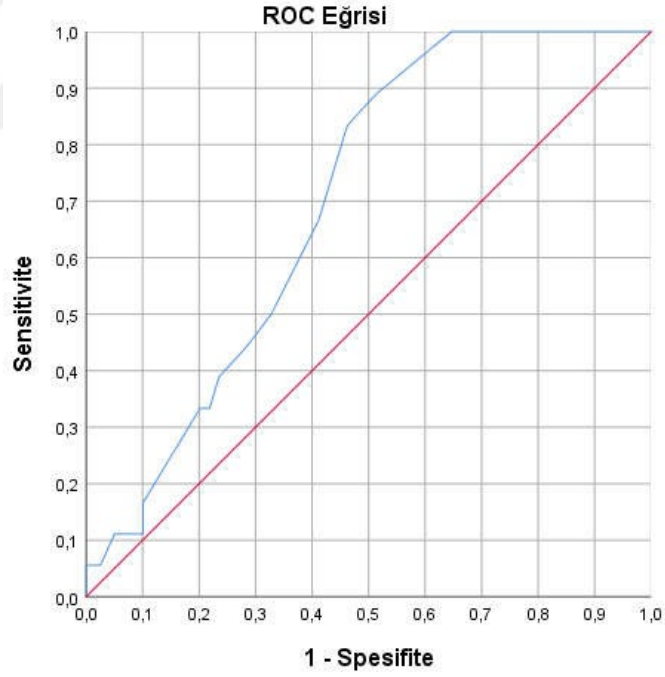
	Kesme Değeri	Sensitivite	Spesifite
Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 (pg/mL)	1253	0,667	0,625

Tablo-32: Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değerleri

Tablo 33'te kist çapı değerlerinin siklus iptalini öngörmedeki etkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi sunulmuştur. Kist çapı ile siklus iptali arasında anlamlı ilişki mevcut olup ($p=0,006$) AUC değeri 0,693'tür (Şekil 12).

	AUC	Standart Hata	P
Kist Çapı	0,693	0,051	0,006

Tablo-33: Kist çapı değerlerinin siklus iptalini öngörmedeki etkisinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



Şekil-12: Kist çapı değerlerinin siklus iptali ile ROC eğrisi

Tablo 34’te kist çapı değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri sunulmuştur. Değer Youden İndeksi kullanılarak hesaplanmış olup 14 mm değeri kesme değeri olarak belirlenmiştir. Sensitivite ve spesifite değeri tabloda sunulmuştur.

	Kesme Değeri	Sensitivite	Spesifite
Kist apı	14 mm	0,800	0,538

Tablo-34: Kist apı değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri

5. TARTIŞMA

IVF siklusu başlamadan önceki bazal ultrasonografi günü saptanan ovaryen kistin IVF tedavisi sonucu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı yazarlar başlangıçta saptanan basit kistlerin olumsuz bir etkiye neden olmadıklarını söylese de (179–181), bazı yazarlar daha kötü sonuçlar bildirmiştir (177,178,182,183).

Goldberg ve ark. ve Thatcher ve ark. yapmış olduğu çalışmalara göre, bazal ovaryen kist zayıf foliküler gelişim ve artmış siklus iptal oranlarıyla ilişkilidir (184,185).

IVF siklusu öncesi yapılan bazal ultrasonografide saptanan ovaryen kist siklusun iptal nedeni olabilir. İptale neden olan klinisyenin endişeleri; kistin büyüebilmesi, torsiyon olabilmesi, rüptür olabilmesi ve mekanik bası etkisiyle foliküler gelişime izin vermemesidir. Bu grupta en önemli paya sahip olanın mekanik etki olduğu düşünülmektedir. Kistin spontan veya KOK tedavisi ile gerilemesini beklemek ve bu süreçte tedaviyi ertelemek özellikle 35 yaş üzeri hastalarda büyük bir umutsuzluk ve hayal kırıklığı nedenidir. Çünkü hasta tedaviye başlamaya finansal ve duygusal açıdan hazırdır.

Segal ve ark., kisti olan hastalarda olmayanlara göre IVF-ICSI sonuçlarında daha kötü sonuçlar olduğunu söylemektedir (183). Bazal ovaryen kistlerinin, foliküler gelişim alanını azalttığı mekanik etki veya lokal anjiyogenez üzerindeki bir etki yoluyla folikülogenezi bozabileceğini öne sürmüşlerdir. Segal ve ark. çalışmasında, kisti olmayan hastaların ortalama yaşı 34.7 ± 4.5 , kisti olan hastaların 36.0 ± 4.0 'dır. Bizim çalışmamızda ise kisti olmayan hastaların ortalama yaşı 36.31 ± 4.75 , kisti olanların 34.93 ± 5.17 'dir. Bu yaş grubu ayrıca Keltz ve ark. çalışması ile de örtüşmektedir (178). Diğer çalışmalara kıyasla daha ileri bir yaş grubu alınmasının nedeni ileri yaşta kist formasyonunun daha fazla olmasıdır. Yaşla ovaryen rezerv azalmaktadır.

R.Levi ve ark. 2003 yılında yaptığı çalışmada (186); GnRH analogu uygulanması sonrası IVF siklusun başında over kisti olan ve olmayan hastaların sonuçları karşılaştırıldı. IVF siklusu başlanan 356 hasta dahil edildi. İndüksiyon için kullanılan gonadotropin içeren ampul sayısı kisti olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bizim çalışmamızda tam tersi olarak, kisti olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni infertilite nedenlerinin; azalmış over rezervi, ileri maternal yaş ve multiple nedenlerin daha çok olması nedeniyle bu hasta gruplarına daha yüksek gonadotropin dozu başlamamız ve kisti olan grupta

siklus iptal oranının daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca kontrol grubunu kist grubuyla aynı yaş ve infertilite nedenlerinden seçmemiz nedeniyle, kontrol grubunun da aynı kist grubu gibi ovaryen rezervi kötü, AMH değerleri düşüktür. Kist grubunun ortalama AMH değeri $1,06 \pm 0,96$ iken kontrol grubunda $0,96 \pm 0,84$ ng/mL olarak saptanmıştır. Dolayısıyla kontrol grubunda indüksiyon süresi daha uzun, total kullanılan gonadotropin miktarı daha çok, toplanan oosit sayısı daha azdır.

Ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 düzeyi yani diğer bir deyişle serum pik östradiol düzeyi yukarıda bahsedilen verilerle uyumlu olarak kontrol grubunda daha düşük saptanmıştır. Pik E2 düzeyinin düşük olması bize ovaryen rezervin daha kötü olduğunu göstermektedir. Kist ve kontrol grubu arasında transfer edilen embriyo sayısı, transfer günü ölçülen endometrial kalınlık, bebek doğum haftası ve doğum kilosu açısından fark bulunmamıştır.

Keltz ve ark. yaptığı çalışmada (178), kisti olan ve olmayan grupların infertilite nedenleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuç çalışmamız ile uyumludur. Çalışmamıza dahil ettiğimiz infertilite nedenleri; açıklanamayan infertilite, azalmış over rezervi, ileri maternal yaş, erkek faktör, tubal faktör, anovulasyon(PCOS) ve bu nedenlerin kombinasyonudur. PCOS grubu toplamda 8 hasta sayısına sahip olup yorum yapmak için yeterli değildir. Keltz ve ark. yapmış olduğu çalışmanın diğer bulguları; bazal ultrasonografi günü kisti olan grubun anlamlı olarak daha yüksek E2 değerine sahip olmasıdır. Kisti olan hastalarda; hCG yapıldığı gün >12 mm ortalama çapa sahip daha az folikül, daha düşük pik E2 seviyeleri, daha az oosit ve daha az toplam embriyo ve daha yüksek iptal oranı gösterdi. Fertilizasyon oranı ve embriyo kaliteleri açısından 2 grup arasında fark yoktu. Bu açıdan çalışmamızla örtüşüyordu. Başlangıçta kisti olan sikluslar, kisti olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük gebelik oranına sahipti. Bizim çalışmamızda klinik gebelik oranı her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Çalışmamızda; siklus protokolü açısından kist ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır. Her iki grupta da en büyük oranda antagonist sikluslar gerçekleştirilmiştir. Bu sikluslarda kullanılan gonadotropin türleri üriner, rekombinant, *highly purified* preparatlar ve kombinasyonları şeklinde gruplanmıştır. Kist ve kontrol grubunda gruplar arası istatistiki açıdan fark saptanmamıştır. Aynı şekilde Goldberg ve ark. yaptığı çalışmada(184), hMG'ye ek olarak FSH, klomifen sitrat ve löprolid asetat alan hastaları gruplandırmıştır. Bu gruplar

arasında da bizim çalışmamız ile aynı doğrultuda olarak fark gözlenmemiştir. Ayrıca hiçbir KOH protokolü, siklus iptal oranlarıyla istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ek olarak kist ve kontrol grubunda ovulasyon tetiklemesi için kullanılan ajanlar arasında da yine anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde taranan çalışmalarda bu kadar detaylı ayırım ve gruplamanın çok az yapıldığı dikkati çekmektedir.

R.Levi ve ark. yaptığı çalışmayla uyumlu olarak, kisti olan ve olmayan grup arasında toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda, kist ve kontrol grubunun sırasıyla klinik gebelik oranı %22,63'e %24,26'dır. Klinik gebelik kontrol grubunda daha yüksek bir yüzdeye ulaşsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bu sonuç da her iki çalışmada birbiriyle uyumludur.

Penzias ve ark., bazal ultrasonografide kisti olan ve olmayan hastaları karşılaştırdı ve stimülasyon kalitesinde veya gebelik oranlarında fark olmadığını bildirdi (181). Bizim çalışmamızda da kist ve kontrol grupları arasında klinik gebelik oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Fiszbajn ve ark. yaptığı çalışmada (187), IVF siklus başlangıç günü kisti olan 45 hasta ve kist aspirasyonu yapılan 14 hastayı 2 grup olarak karşılaştırdılar. Gruplar arası yaş, bazal FSH, bazal LH ve bazal FSH/LH oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2, preovulatuvar oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı ve klinik gebelik açısından gruplar arası fark bulunmadı. Bu kistlerin IVF sonuçlarını etkileyebileceği farklı mekanizmalar vardır. Birincisi, foliküllerin erken evrelerinin bozulması ile fonksiyonel bir endokrin etkidir. İkincisi, erken luteinizasyon ve serum progesteron düzeyinin yükselmesidir(lutein kisti). Üçüncüsü, folikül büyümesi için alanın azalması veya ovaryen kan akışının bozulması yoluyla mekaniktir.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkların biri olarak retrospektif olması nedeniyle FSH düzeylerine bakılmamış olmasıdır. Oysa siklus başlangıcında bakılan FSH ve E2 değerinin birlikte yorumlanması bize ovaryen rezerv ve siklusun beklentisiyle ilgili büyük ipuçları vermektedir. Literatürde özellikle FSH ≥ 10 mIU/mL olan hastalarda düşük over rezervi ve düşük gonadotropin yanıtı açısından dikkatli olmamız gerektiği belirtilmektedir (188). Ayrıca FSH değerleri normal olup, E2 seviyesi yüksek hastalar da düşük over rezervi açısından

değerlendirilmelidir. Buradaki FSH değerinin normal olarak karşımıza çıkmasının nedeni, başlangıçta FSH yükselir ve E2 düzeylerini artırır. Daha sonra bu yüksek E2 *negatif feedback* etki ile FSH'ı baskılar ve bu nedenle FSH normalmiş gibi gözükür.

Goldberg ve ark. çalışmasında(184), her iki grup arasında kullanılan hMG ampulleri açısından fark bulmamıştır ve serum pik E2 seviyesi kist olan grupta anlamlı şekilde daha düşüktü ancak sadece iptal olmayan sikluslar dikkate alındığında bu fark ortadan kalkmaktadır.

Çalışmamızda; kisti olan grupta siklus iptal oranı %14,6, kisti olmayan grupta %11,8'dir. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı gözükme de, kisti olan grubun siklus iptalinin daha yüksek olduğu gözükmektedir. Bu çalışmamızın hipotezlerinden biridir. Goldberg ve ark. yaptığı çalışmada(184), kisti olan grupta siklus iptal oranı % 43,5, kisti olmayan grupta %28'dir ve bu fark anlamlıdır. Bu durum makalede, çoğu iptal durumu dominant folikül veya düşük E2 değerlerinden ileri gelmesiyle açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızın istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayısının az kalmasından kaynaklanıyor olabilir. Artan hasta sayılarında bu oran yakalanabilir.

Çalışmamızda, transfer edilen embriyo kalitesi, klinik gebelik oranı, abortus oranı, canlı doğum sayısı ve doğum tipi açısından kist ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Ancak kontrol grubunda biyokimyasal gebelik 4 kişi ve 1. trimester abortus oranı 4 kişi ile kist grubuna göre daha düşüktür. Canlı doğum oranı kontrol grubunda daha fazladır. Doğum tipi olarak her iki grupta da sezaryen egemendir. Kist grubunda sadece bir kişi ve kontrol grubunda sadece üç kişi normal spontan vajinal doğum gerçekleştirmiştir. Kist grubunda ikiz gebelik % 6,57 iken kontrol grubunda %1,47'dir ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Literatürde taranan çalışmalarda gebelik sonuçlarıyla ilgili bilgiye ulaşamamıştır.

Çalışmamızda luteal faz desteği olarak kist ve kontrol grupları arasında; östrojen, progesteron ve GnRH - analoğu karşılaştırılmıştır. Progesteron açısından her iki grubu karşılaştırırsak, kist grubunda % 58,39 oranında transvajinal ve oral preparat kullanılırken, kontrol grubunda en sık % 54,48 ile sadece transvajinal progesteron kullanılmıştır. Yine bu değerler de taranan literatürde yer verilmeyen bir diğer konudur. Luteal östrojen kullanan hastalara daha detaylı bakarsak; kist grubunda gebelik oranı %28,57, kontrol grubunda %27,03, tüm grupta ise luteal E2 kullanan hastaların %27,78'inde klinik gebelik saptanmıştır.

Luteal östrojen kullanmayan 57 kişilik hasta grubunda gebe kalan hasta sayısı 4'tür. (% 7,02) Luteal östrojen kullanmayanlarda gebelik daha az gibi görünmesine karşın bu sınırlı bir değerlendirmedir. Çünkü hasta sayısı azdır. Bu haliyle luteal östrojen kullanan grupta klinik gebelik daha yüksek gözükmemektedir.

Bazal kistlerin olduğu sikluslarda gebelik oranlarındaki azalma, iki potansiyel faktöre atfedilebilir. İlk faktör, luteal faz GnRH -analoğu uygulamasına karşı kötü over yanıtı olması beklenen hastaların kist oluşturma eğilimini içerir. Kistlerin olduğu sikluslar daha yaşlı hastalar ve daha yüksek FSH seviyeleri olan hastalarla ilişkilendirilmiştir, bu da kistik üretiminin rastgele olmadığını ve zayıf yanıt siklusları için risk altındaki hastalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İkinci faktör, ovaryen kistlerin folikülogenez ve IVF -ET sonucu üzerindeki olumsuz etkisidir.

Ron-El ve ark., gebelik oranlarında hiçbir fark bulamamış, bazal over kistinin bulunduğu sikluslarda daha az oosit toplanmıştır. Çalışmamızda toplanan oosit sayıları açısından fark bulunmamıştır (189).

Goldberg ve ark., prospektif olarak 120 IVF ve/veya GIFT hastası üzerinde 212 siklusa analiz yapmıştır. Bu çalışmaya göre, kisti olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında indüksiyon süresi ve total kullanılan gonadotropin düzeyi için gruplar arasında fark saptanmadı. IVF sikluslarında başlangıç yumurtalık kisti > 12 mm olan hastalarda daha yüksek iptal oranı ve daha düşük pik E2 bulmuşlardır (184). Bu çalışma, bazal kistlerin oluşumunun, muhtemelen *poor responder* hastaların göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bastırılmış E2 seviyelerine rağmen devam eden kistlerin folikülogenez ve implantasyon üzerinde bazı zararlı etkileri olduğunu öne sürer.

Biljan ve ark. yapmış olduğu 48 hastalık prospektif çalışmada (190), kisti olan grupta pitüiter süpresyona ulaşma süresinin uzamış, gonadotropin ihtiyacının artmış ve embriyo kalitesinin azaldığını bulunmuştur. Ancak klinik gebelik oranları üzerinde bir negatif etkiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda, kisti olan grupta klinik gebelik oranı % 22,63, kisti olmayan grupta % 24,26 olarak bulunmuştur. Kisti olmayan grupta klinik gebelik yüzde olarak daha yüksek olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç değildir. Bunun nedeni çalışmamızın hasta sayısının, Biljan ve ark. çalışmasına göre çok daha fazla olması olabilir.

Çalışmamızın primer sonucu olarak aldığımız klinik gebelik durumuna göre tüm katılımcıları değerlendirirsek, klinik gebeliği olan hastalarda yaş, toplam antral folikül sayısı, total kullanılan gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü bakılan serum LH seviyesi ve midluteal bakılan serum E2 seviyesi istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlanmıştır. Klinik gebeliği olan kadınların ortalama yaşı $33,86 \pm 4,65$, olmayanların $36,15 \pm 4,99$ 'dur. Kadın yaşı arttıkça literatürle uyumlu olarak gebelik oranı azalmaktadır. Toplam antral folikül sayısı arttıkça klinik gebelik oranının artması da beklediğimiz bir durumdur ve kabaca kadının over rezervi hakkında bize bilgi verir. Kullanılan total gonadotropin dozu, klinik gebeliği olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktür. Bu kadınların iyi over rezervine sahip olması ve daha düşük doz gonadotropin ile indüksiyona başlamamızdan kaynaklanmaktadır. Ovulasyon tetikleme günü bakılan serum LH seviyesi klinik gebeliği olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Midluteal bakılan serum E2 seviyesi, klinik gebeliği olan hastalarda $767,40 \pm 616,15$ ile anlamlı olarak daha yüksektir. Midluteal serum E2 düşüklüğü ile gebelik olmaması literatür ile uyumludur.

Klinik gebeliği olan hastalarda yaş ortalaması $33,86 \pm 4,65$ 'tir. Klinik gebeliği olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktür. Klinik gebeliği olan hastalarda AMH ortalaması $1,30 \pm 0,97$, olmayan hastalarda $0,92 \pm 0,86$ 'dır. Klinik gebelik olması için çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yaş ve AMH çok önemlidir.

Klinik gebeliği olan grupta, beklenildiği üzere toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan embriyo sayısı ve elde edilen embriyo sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak klinik gebeliği olan ve olmayan kadınlarda transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial kalınlık açısından bir fark bulunamamıştır.

Klinik gebeliği olan kadınlarda, infertilite nedenlerinden özellikle multiple nedenler, açıklanamayan infertilite anlamlı olarak daha az, anovulasyon(PCOS) ile anlamlı olarak daha sık gözükmemektedir. PCOS hasta sayısı anlamlı bir yorum yapmak için azdır. Klinik gebelik, siklus protokolü, kullanılan gonadotropin türü ve ovulasyon tetikleme ajanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda, kist grubunda 10-15 mm arası kisti bulunan hastaların klinik gebelik oranı %22,47, 16-20 mm arası kisti olan hastaların klinik gebelik oranı % 24,24 olarak bulunmuştur. Kist çapı 21 mm ve üzeri olan total hasta sayısı 15'tir ve klinik gebelik oranı

%20'dir. 21mm ve üzeri olan grubun hem hasta azlığı hem de kistin overe olan bası etkisi nedeniyle yorum yapmak zordur.

Klinik gebeliği olmayan kadınlara en sık D2 transfer, klinik gebeliği olan kadınlara en sık D5 transfer yapılmıştır. Ayrıca bu gruplar arasında luteal östrojen ve progesteron kullanımı da anlamlı olarak görülmektedir. D2 transferde klinik gebelik oranı % 17,02 iken D3 transferde bu oran % 28,89 olarak bulunmuştur. D5 transferde ise bu oran % 40,43'tür. Aslında bu konuda seçim biası vardır. Çünkü D2 transferi yeterli sayıda embriyosu olmayan, kötü over rezervli hastalara yapıyoruz ve genellikle klinik gebelik oranları düşük olarak buluyoruz. Yeterli ve iyi kalitede embriyosu olan hastalarda D5 transfer yapabildiğimiz için bu grupta klinik gebelik oranı daha yüksektir.

Yapılan çalışmalarda, ovulasyon tetikleme günü (*trigger günü*) ölçülen serum progesteron düzeyinin ≥ 1.5 ng/mL olması daha düşük canlı doğum oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (191). Bu duruma prematür luteinizasyon denir.

Prematür luteinizasyon, hCG enjeksiyonu günü serum progesteron düzeylerinin belirli bir eşik değerin üzerinde olmasıdır. GnRH agonistlerinin kullanılmadığı sikluslarda spontan *LH surge* %20-50 oranında görülür (192). Kötü oosit maturasyonu, düşük oosit eldesi, kötü fertilizasyon oranları ve düşük implantasyon oranları ile ilişkilidir. Spontan *LH surge* progesteron konsantrasyonlarında artışla birliktedir. Prematür luteinizasyon saptanan hastalarda endometrium üzerine olumsuz etkiden dolayı tüm embriyoları dondurmamak ve daha sonra donmuş embriyo transferi yapmak bir seçenek olabilir.

LH kaçağı; ovulasyon indüksiyonu yapılan siklusların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Antagonist siklusların ortalama % 8-10'unda görülebilir. LH kaçağı nedeniyle erken ovulasyon olur. *Poor responder* hastalarda daha sık olarak görülmektedir.

Midluteal ölçülen serum E2 klinik gebeliği olan tüm grupta $767,40 \pm 616,15$ pg/mL , olmayan grupta ise ortalama $499,43 \pm 403,07$ pg/mL olarak bulunmuştur. Midluteal ölçülen serum P4 ise klinik gebeliği olan grupta ortalama $31,07 \pm 21,44$ ng/mL iken olmayan grupta $21,50 \pm 24,31$ ng/mL olarak bulunmuştur. Midluteal serum E2 ve P4 değerleri yüksek olan grupta klinik gebelik oranı daha yüksektir.

Kist grubunu klinik gebelik açısından kendi içerisinde değerlendirirsek; yine yaş, toplam antral folikül sayısı ve ovulasyon tetikleme günü bakılan serum LH değeri istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır. Ayrıca toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı da anlamlı çıkan diğer verilerdir. Kist grubunun klinik gebelik açısından anlamlı çıkan luteal değeri sadece luteal östrojen kullanımındır.

Kontrol grubunu klinik gebelik açısından kendi içerisinde değerlendirirsek; yaş, toplam antral folikül sayısı, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü LH, P4, midluteal serum E2 ve P4 anlamlı çıkan verilerdir.

Kist grubu katılımcıların E2, LH ve P4 ortalama değerlerine bakılmıştır. Kistin saptandığı gün ölçülen serum E2 ortalaması $65,12 \pm 49,21$ pg/mL, LH ortalaması $4,13 \pm 2,58$ mIU/mL ve P4 ortalaması $0,48 \pm 0,63$ ng/mL'dir. Menstrüasyonun 2.-4. günü bakılan bu değerlerden P4'ün 1 ng/mL'nin altında olması önemlidir. Eğer bu kistler corpus luteum persistansı olsaydı, bakılan serum P4 düzeyi çok daha yüksek olurdu.

Yapılan Pearson korelasyon tablosuna göre, kist çapının bazal ultrasonografi günü bakılan E2, LH ve P4 değeri ile bir korelasyonu bulunmamaktadır. Ancak serum E2 değeri ile serum LH değeri arasında ($r=0,316$), serum E2 değeri ile serum P4 değeri arasında ($r=0,257$) ve serum LH ile serum P4 değeri arasında ($r=0,335$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttur.

Kist grubunda kist çapının 10-15 mm olan hastalarda toplam antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı arasında ciddi anlamlı bir korelasyon mevcuttur ($r=0,626$). Kist çapı 16- 20 mm olan grupta toplam antral folikül sayısı ile oosit sayısı arasında r değeri düşmekle beraber hala anlamlı bir korelasyon mevcuttur ($r=0,488$). Ancak 21 mm ve üzeri kistin olduğu hastalarda bu korelasyon ortadan kalkmaktadır. 21 mm ve üzeri kisti olan hastalarda oosit sayısı ve hasta sayısı daha azdır. Ayrıca bası etkisinden de bu korelasyon ortadan kalkıyor olabilir.

Kist çapı verisiyle birlikte yorumlanan toplam antral folikül sayısını klinik gebelik oranı ile karşılaştırdık. Kist olmayan grupta, klinik gebeliği olan hastalarda toplam antral folikül sayısının ortalaması $9,88 \pm 5,75$ iken gebe kalamayan grupta $7,14 \pm 4,13$ 'tür ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Klinik gebeliği olan hastalarda toplam antral folikül sayısının daha fazla

olması beklenen bir durumdur. 10-15 mm kisti olan hastalarda klinik gebeliği olanların toplam antral folikül sayısı $10,50 \pm 6,76$, olmayanların $7,59 \pm 4,39$ 'dur. 16-20mm kisti olan hastalarda klinik gebeliği olanların toplam antral folikül sayısı $7,87 \pm 3,80$, olmayanların $5,24 \pm 3,33$ 'tür. 21 mm ve üzeri kisti olan hastalarda klinik gebeliği olanların toplam antral folikül sayısı $9,67 \pm 4,04$, olmayanların $6,25 \pm 4,37$ 'dir. Tüm bu değerlerde kisti olan hastalarda dahil olmak üzere toplam antral folikül sayısı arttıkça klinik gebelik oranı arttığı dikkati çekmektedir. Bu durumu kist etrafındaki antral folikül sayısı iyiye, siklusa dikkatle başlanabilir şeklinde yorumlayabiliriz.

Siklus iptal edilen grupta ortalama kist çapı $18,95 \pm 10,79$ mm olarak gözükmektedir. İptal olmayan grupta ortalama kist çapı $15,29 \pm 7,17$ mm'dir. Buradaki p değerinin 0,054 bulunduğu göz önüne alındığında istatistiksel anlamlı farklılığa çok yakın olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca iptal olan siklusların ovulasyon tetikleme günü bakılan serum E2 düzeyi $858,96 \pm 574,33$ pg/mL, siklus iptal olmayan grupta ise ortalama $1582,87 \pm 951,00$ 'dir. İptal olmayan sikluslardaki bu E2 yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p=0,045$)

Keltz ve ark. yaptığı çalışmada (178), kist yapılarının, < 10 mm, $10 - 14$ mm, $15 - 19$ mm ve $20 - 22$ mm gruplar halinde gruplandırılmasıyla, giderek daha büyük bazal kistler ile klinik gebelik sonuçlarında ilerleyici bir kötüleşme görüldü. Bu verilerle kist boyutu ve gebelik sonucunun bir ROC analizi yapıldığında, ≤ 14 mm kistik yapıların hariç tutulup, ≥ 15 mm olan yapıları kist olarak dahil etmenin daha doğru olduğunu gösterdi. Keltz ve ark. göre, ROC analizine dayanarak, ≥ 15 mm kist için kesme değeri olarak kullanılabilir. Çalışmamızda, kist çapı değerlerinin siklus iptali ile ROC analizi sonucu belirlenen kesme değeri 14 mm bulunmuştur.

Hornstein ve ark. yapmış olduğu çalışmada(193), çalışmamızla uyumlu olarak her iki grup arasında pik serum E2, hCG verilme günü 10 mm ve üzeri folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı açısından fark saptanmamıştır. Yine her iki grup arasında çalışmamızla uyumlu olacak şekilde siklus iptal oranı ve gebelik oranı açısından fark yoktur. Hornstein ve ark. yapmış olduğu çalışmanın sonucu küçük ovaryen kistlerin başlanan IVF siklusundaki ovulasyon indüksiyon parametrelerini ve gebelik oranını olumsuz etkilemediği yönündedir. Bu çalışmadaki küçük ovaryen kist ile hangi eşik değerini belirlediklerini bulmak için biz çalışmamızda ROC analizi yaptık ve 14 mm kesme değerini bulduk.

Çalışmamızda bulduğumuz bir diğer kesme değeri ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 düzeyi içindir. Bunun için bulduğumuz 1253 pg/mL kesme değeri anlamlı ve literatürle uyumludur. 1253 pg/mL'nin altındaki değerlerde siklus iptal olma olasılığı artmakta ve klinik gebelik oranı düşmektedir. Çalışmamızda, ovulasyon tetikleme günü ölçülen E2 değeri siklus iptal olan grupta 858,96 pg/mL iken, siklus iptal olmayan grupta ortalama 1582,87 pg/mL'dir.

Çalışmamız literatüre göre nispeten daha ileri yaş ve over rezervi daha kötü hastaları içerdiği için klinik gebelik oranlarımız düşüktür. Çalışmanın güçlü yanları, literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla daha geniş bir hasta popülasyonuna sahip olmasıdır. IVF siklusunun başlangıcından, klinik gebeliğe ve hatta doğum kilosuna kadar pek çok farklı veriyi içermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, prospektif olmaması nedeniyle her hastadan istediğimiz her biyokimyasal değere ulaşamamızdır. Örneğin bu çalışma prospektif planlanarak FSH değerlerine de bakılarak daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca kisti olan her hasta için kistin saptandığı gün serum E2, LH, P4 değerine bakılmamıştır. 137 kişilik kist grubunda bu verisi olan hasta sayısı 81'dir. Yine aynı şekilde tüm hastalara ait AMH verileri de mevcut değildir. 21 mm ve üzeri kisti olan hasta sayımız anlamlı yorum yapabilmek için azdır.

Önümüzdeki günlere ışık tutması açısından daha fazla olguyu içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ

In vitro fertilizasyon siklusuna başlamadan menstrüasyonun 2.-3. günü bakılan ultrasonografide saptanan kistlerin klinik gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediği hala tartışmalı bir konudur.

Bizim bulgularımıza göre 14 mm ve altı olan folikül kistlerinden çekinmeden sıklusa başlanabilir.

Gebelik sonuçlarını büyük derecede etkileyen ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum E2 düzeyi de önem arz etmektedir.

Kisti olan hastalarda klinik gebelik sonuçları istatistiksel anlamlı olmayan bir şekilde daha düşüktür. Kist çapı 21 mm ve üzerindeki hastalarda gebelik oranı bir miktar düşmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Kist etrafındaki antral folikül sayısı da dikkate alınarak IVF tedavisine başlanabilir.

Bu konuda yapılacak yüksek hasta sayılı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. REFERANSLAR

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1144–7.
2. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):52–8.
3. L, Speroff, Taylor Hugh, Pal Lubna SE. No Title. In: *Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility 9 th Edition*. 2020. p. 973–1164.
4. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1506–12.
5. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015 Jun;103(6):e44-50.
6. Infertility Workup for the Women’s Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019 Jun;133(6):e377–84.
7. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):538–42.
8. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Oct;181(4):952–7.
9. Stubblefield PG, Monson RR, Schoenbaum SC, Wolfson CE, Cookson DJ, Ryan KJ. Fertility after induced abortion: a prospective follow-up study. *Obstet Gynecol*. 1984 Feb;63(2):186–93.
10. Frank P, McNamee R, Hannaford PC, Kay CR, Hirsch S. The effect of induced abortion on subsequent fertility. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Jun;100(6):575–80.
11. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone

- measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jan;288(6410):7–9.
12. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001 Aug;108(8):822–9.
 13. de Crespigny LC, O’Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Mar;139(6):636–9.
 14. Ecochard R, Marret H, Rabilloud M, Bradaï R, Boehringer H, Girotto S, et al. Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Jul;91(1):59–64.
 15. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):633–4.
 16. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan;125(1):268–73.
 17. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1151–7.
 18. Gürkan T, Urman B, Yarali H, Duran HE. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol. *Fertil Steril*. 1997 Sep;68(3):483–7.
 19. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1988 Aug;50(2):298–307.
 20. Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, Akagbosu F, Brinsden P. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assist Reprod Genet*. 2000 Nov;17(10):566–73.
 21. Scott RTJ, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1995

- Jan;63(1):1–11.
22. Barroso G, Oehninger S, Monzó A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2001 Sep;18(9):499–505.
 23. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1422–7.
 24. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1995 Nov;64(5):991–4.
 25. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1995 Dec;64(6):1136–40.
 26. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685–718.
 27. Fişicioğlu C, Kutlu T, Demirbaşoğlu S, Mulayim B. The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2003 Aug;17(4):287–93.
 28. Josso N, Picard JY, Rey R, di Clemente N. Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006 Jun;3(4):347–58.
 29. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol.* 1984 Jan;34(1):23–9.
 30. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr*

Rev. 2001 Oct;22(5):657–74.

31. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod.* 2014 Sep;29(9):1842–5.
32. Fişicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):592–6.
33. Hawkins Bressler L, Steiner A. Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 Dec;25(6):385–90.
34. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015 Mar;103(3):e9–17.
35. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racowsky C. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril.* 2003 Jul;80(1):111–5.
36. Csemiczky G, Harlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Oct;81(10):954–61.
37. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod.* 2000 Nov;15(11):2297–301.
38. Ranieri DM, Quinn F, Makhoul A, Khadum I, Ghutmi W, McGarrigle H, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):227–33.
39. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting “poor responders” in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1994 Sep;9(9):1607–11.

40. Erdem M, Erdem A, Biberoglu K, Arslan M. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2003 Jun;17(3):199–205.
41. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):328–32.
42. Ng EHY, Yeung WSB, Fong DYT, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod*. 2003 Oct;18(10):2169–74.
43. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 1998 Mar;69(3):505–10.
44. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74(3):512–7.
45. Deb S, Jayaprakasan K, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Apr;33(4):477–83.
46. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 1999 Jan;71(1):22–9.
47. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26–36.

48. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1616–24.
49. Wiedemann R, Hepp H. Selection of patients for IVF therapy or alternative therapy methods. *Hum Reprod.* 1989 Nov;4(8 Suppl):23–7.
50. Patton PE, Williams TJ, Coulam CB. Results of microsurgical reconstruction in patients with combined proximal and distal tubal occlusion: double obstruction. *Fertil Steril.* 1987 Oct;48(4):670–4.
51. Wang R, Watson A, Johnson N, Cheung K, Fitzgerald C, Mol BWJ, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane database Syst Rev.* 2020 Oct;10:CD003718.
52. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1995 Sep;64(3):486–91.
53. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BWJ, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG.* 2004 Dec;111(12):1313–21.
54. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2171–9.
55. Ploteau S, Merlot B, Roman H, Canis M, Collinet P, Fritel X. [Minimal and mild endometriosis: Impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018 Mar;46(3):273–7.
56. Shane JM, Schiff I, Wilson EA. The infertile couple: evaluation and treatment. *Clin Symp.* 1976;28(5):1–40.
57. Thomson AJM, Abbott JA, Deans R, Kingston A, Vancaillie TG. The management of intrauterine synechiae. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Aug;21(4):335–41.
58. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol. 1996 Mar;65(1):109–13.
59. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):100–7.
 60. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161–74.
 61. Research WHOD of RH and. No Title. In: World Health Organization Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th ed, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2010.
 62. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010;16(3):231–45.
 63. Cao X-W, Lin K, Li C-Y, Yuan C-W. [A review of WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition)]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2011 Dec;17(12):1059–63.
 64. Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3532–42.
 65. Sokol RZ. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Semin Reprod Med.* 2009 Mar;27(2):149–58.
 66. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril.* 1993 Feb;59(2):393–7.
 67. Jarow JP. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *J Androl.* 1996;17(5):467–72.
 68. Abdulwahed SR, Mohamed E-EM, Taha EA, Saleh MA, Abdelsalam YM, ElGanainy EO. Sensitivity and specificity of ultrasonography in predicting etiology of azoospermia. *Urology.* 2013 May;81(5):967–71.

69. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S60.
70. Mol BW, Hart RJ. Unexplained Infertility. Vol. 38, *Seminars in reproductive medicine*. United States; 2020. p. 1–2.
71. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril*. 1997 Mar;67(3):437–42.
72. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1997 Sep;68(3):413–20.
73. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999 Jan;340(3):177–83.
74. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Nov;2015(11):CD003357.
75. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):611–7.
76. van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, van Geloven N, Eijkemans MJC, Bendsdorp AJ, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2018 May;33(5):919–23.
77. Cantineau AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane database Syst Rev*. 2007 Apr;(2):CD005356.
78. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice.

Obstet Gynecol. 2018 Jun;131(6):1.

79. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 May;40(5):1205–16.
80. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015 Sep;373(13):1230–40.
81. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet (London, England).* 2018 Feb;391(10119):441–50.
82. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Dec;291(6510):1693–7.
83. Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1973;514:1–30.
84. Roseff SJ, Bangah ML, Kettel LM, Vale W, Rivier J, Burger HG, et al. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Nov;69(5):1033–9.
85. Laven JSE, Imani B, Eijkemans MJC, Fauser BCJM. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Nov;57(11):755–67.
86. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41–7.
87. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev.* 2019 Mar;3(3):CD007506.

88. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673–83.
89. de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, Lambalk CB, Laven JSE, Franx A, et al. Preconception predictors of gestational diabetes: a multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014 Jun;29(6):1327–36.
90. Christ JP, Gunning MN, Meun C, Eijkemans MJC, van Rijn BB, Bonsel GJ, et al. Pre-Conception Characteristics Predict Obstetrical and Neonatal Outcomes in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Mar;104(3):809–18.
91. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* (London, England). 2010 Sep;376(9744):911–21.
92. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, Antsaklis A. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet*. 2007 Dec;24(12):597–611.
93. GREENBLATT RB, BARFIELD WE, JUNGCK EC, RAY AW. Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report. *JAMA*. 1961 Oct;178:101–4.
94. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update*. 1996;2(6):483–506.
95. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. *Pharmacol Ther*. 1981;15(3):467–519.
96. Ernst S, Hite G, Cantrell JS, Richardson AJ, Benson HD. Stereochemistry of geometric isomers of clomiphene: a correction of the literature and a reexamination of structure-activity relationships. *J Pharm Sci*. 1976 Jan;65(1):148–50.
97. Van Campenhout J, Borreman E, Wyman H, Antaki A. Induction of ovulation with cisclophene. *Am J Obstet Gynecol*. 1973 Feb;115(3):321–7.
98. Hsueh AJ, Erickson GF, Yen SS. Sensitisation of pituitary cells to luteinising hormone

- releasing hormone by clomiphene citrate in vitro. *Nature*. 1978 May;273(5657):57–9.
99. Check JH, Dietterich C, Lurie D. The effect of consecutive cycles of clomiphene citrate therapy on endometrial thickness and echo pattern. *Obstet Gynecol*. 1995 Sep;86(3):341–5.
 100. Asante A, Coddington CC, Schenck L, Stewart EA. Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1610-4.e1.
 101. Gysler M, March CM, Mishell DRJ, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril*. 1982 Feb;37(2):161–7.
 102. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2361–5.
 103. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod*. 2005 Aug;20(8):2043–51.
 104. Imani B, Eijkemans MJC, te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BCJM. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):91–7.
 105. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DRJ. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril*. 1982 Feb;37(2):168–74.
 106. Tiitinen AE, Laatikainen TJ, Seppälä MT. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-1 and ovulatory responses to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1993 Jul;60(1):58–62.
 107. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb;99(2):347–58.

108. Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A. Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. *Fertil Steril*. 1983 Aug;40(2):187–9.
109. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001 Feb;75(2):305–9.
110. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 May;5(5):CD010287.
111. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998 Jun;101(12):2622–9.
112. Amer SA, Smith J, Mahran A, Fox P, Fakis A. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2017 Aug;32(8):1631–8.
113. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP. Anastrozole single-dose protocol in women with oligo- or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose-response study. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1725–8.
114. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(2):119–29.
115. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1761–5.
116. L. Leventhal M.D. IFSDM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935; Volume 29(Issue 2):Pages 181-191.
117. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril*. 1995 Mar;63(3):439–63.

118. Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril*. 1989 Feb;51(2):232–6.
119. Gjønnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril*. 1984 Jan;41(1):20–5.
120. Seow K-M, Juan C-C, Hwang J-L, Ho L-T. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):101–10.
121. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Feb;156(2):279–85.
122. Naether OG, Fischer R. Adhesion formation after laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in polycystic ovary patients. *Fertil Steril*. 1993 Jul;60(1):95–8.
123. Naether OG, Fischer R, Weise HC, Geiger-Kötzler L, Delfs T, Rudolf K. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1993 Jul;60(1):88–94.
124. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril*. 1993 Nov;60(5):766–70.
125. Armar NA, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for anti-oestrogen resistant anovulatory infertility in women with the polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Feb;100(2):161–4.
126. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004;10(6):453–67.
127. Casper RF. Are recombinant gonadotrophins safer, purer and more effective than urinary gonadotrophins? *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):539–40.
128. Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, Adamson GD, Hoehler F, Jones CE, et al. Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers undergoing controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized,

- multicenter, investigator-blind trial. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1005–11.
129. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):111.
 130. Fişicioglu C. Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri. In 2008. p. 157–89.
 131. Loumaye E, Campbell R, Salat-Baroux J. Human follicle-stimulating hormone produced by recombinant DNA technology: a review for clinicians. *Hum Reprod Update*. 1995 Mar;1(2):188–99.
 132. Thompson CR, Hansen LM. Pergonal (menotropins): a summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil Steril*. 1970 Dec;21(12):844–53.
 133. Olive DL. The role of gonadotropins in ovulation induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb;172(2 Pt 2):759–65.
 134. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):71–106.
 135. Stokman PG, de Leeuw R, van den Wijngaard HA, Kloosterboer HJ, Vemer HM, Sanders AL. Human chorionic gonadotropin in commercial human menopausal gonadotropin preparations. *Fertil Steril*. 1993 Jul;60(1):175–8.
 136. ROSEMBERG E, COLEMAN J, DEMANY M, GARCIA CR. Clinical effect of human urinary postmenopausal gonado-tropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963 Feb;23:181–90.
 137. Gocial B, Keye WR, Fein SH, Nardi R V. Subcutaneously administered Repronex in female patients undergoing in vitro fertilization is as effective and well tolerated as intramuscular menotropin treatment. Repronex SC, IVF Study Group. *Fertil Steril*. 2000 Jul;74(1):73–9.
 138. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and

- clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Oct;79(4):1215–20.
139. Timmerman-van Kessel EC, Cikot RJ, Dargel-Donkers EJ, Zwertbroek W, van Dop PA, Schoot DC. A randomized controlled study comparing the endocrine effects of pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone after gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment versus clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000 Jun;73(6):1145–8.
140. Homburg R, Eshel A, Armar NA, Tucker M, Mason PW, Adams J, et al. One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinising hormone releasing hormone to induce ovulation. *BMJ.* 1989 Mar;298(6676):809–12.
141. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WFJ. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jul;77(1):125–9.
142. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, Mucci M, Codecasa F, Paracchi A, et al. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Oct;63(4):941–5.
143. Padilla SL, Person GK, McDonough PG, Reindollar RH. The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. *Fertil Steril.* 1985 Nov;44(5):695–8.
144. Cuellar FG. Bromocriptine mesylate (Parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol.* 1980 Mar;55(3):278–84.
145. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2518–22.
146. Weil C. The safety of bromocriptine in long-term use: a review of the literature. *Curr Med Res Opin.* 1986;10(1):25–51.
147. Czeizel A, Kiss R, Rácz K, Mohori K, Gláz E. Case-control cytogenetic study in

- offspring of mothers treated with bromocriptine during early pregnancy. *Mutat Res.* 1989 Jan;210(1):23–7.
148. Besselink DE, Farquhar C, Kremer JAM, Marjoribanks J, O'Brien P. Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane database Syst Rev.* 2008 Apr;(2):CD000317.
 149. Ford WC, Mathur RS, Hull MG. Intrauterine insemination: is it an effective treatment for male factor infertility? *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997 Dec;11(4):691–710.
 150. van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet.* 1998 Jul;15(6):359–64.
 151. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology.* 2002 Sep;60(3):497–501.
 152. Pasqualotto EB, Daitch JA, Hendin BN, Falcone T, Thomas AJJ, Nelson DR, et al. Relationship of total motile sperm count and percentage motile sperm to successful pregnancy rates following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet.* 1999 Oct;16(9):476–82.
 153. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265–77.
 154. Andersen AG, Als-Nielsen B, Hornnes PJ, Franch Andersen L. Time interval from human chorionic gonadotrophin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod.* 1995 Dec;10(12):3202–5.
 155. Nardo LG, Bosch E, Lambalk CB, Gelbaya TA. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb).* 2013 Sep;16(3):144–50.
 156. Timur GÜRGAN, aCavidan GÜLERMAN bŞebnem Ö. IVF SİKLUSLARINDA KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON. *Turkish J Reprod Med Surg.* 2017;1(1):42–53.

157. Biljan MM, Mahutte NG, Dean N, Hemmings R, Bissonnette F, Tan SL. Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1998 Dec;70(6):1063–9.
158. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Apr;4(4):CD003719.
159. Lin M-H, Wu FS-Y, Lee RK-K, Li S-H, Lin S-Y, Hwu Y-M. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*. 2013 Nov;100(5):1296–302.
160. Ditkoff EC, Plumb J, Selick A, Sauer M V. Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers. *J Assist Reprod Genet*. 1997 Mar;14(3):145–7.
161. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1994 Sep;9(9):1759–60.
162. Van Steirteghem A, Devroey P LI. Microinjection. *Manuel on Assisted Reproduction*. In 2000. p. 377–87.
163. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):863–70.
164. Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, Laganà AS, Vitale SG, Blaganje M, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018 May;36(5):524–42.
165. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jul;2015(7):CD009154.

166. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouch L, Sauer M V. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril*. 1994 Sep;62(3):485–90.
167. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2017 May;32(5):1019–27.
168. Yanushpolsky EH. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015 Mar;33(2):118–27.
169. Liu X-R, Mu H-Q, Shi Q, Xiao X-Q, Qi H-B. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Dec;10:107.
170. Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ*. 1989 Dec;299(6712):1363–7.
171. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370–85.
172. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. In: Berek & Novak's Gynecology. 2012.
173. Jain KA. Sonographic spectrum of hemorrhagic ovarian cysts. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2002 Aug;21(8):879–86.
174. Wajda KJ, Lucas JG, Marsh WLJ. Hyperreactio luteinalis. Benign disorder masquerading as an ovarian neoplasm. *Arch Pathol Lab Med*. 1989 Aug;113(8):921–5.
175. Bonde AA, Korngold EK, Foster BR, Fung AW, Sohaey R, Pettersson DR, et al. Radiological appearances of corpus luteum cysts and their imaging mimics. *Abdom Radiol (New York)*. 2016 Nov;41(11):2270–82.
176. Qublan HS, Amarin Z, Tahat YA, Smadi AZ, Kilani M. Ovarian cyst formation

- following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. *Hum Reprod.* 2006 Mar;21(3):640–4.
177. Rizk B, Tan SL, Kingsland C, Steer C, Mason BA, Campbell S. Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990 Oct;54(4):661–4.
 178. Keltz MD, Jones EE, Duleba AJ, Polcz T, Kennedy K, Olive DL. Baseline cyst formation after luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration is linked to poor in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1995 Sep;64(3):568–72.
 179. Herman A, Ron-El R, Golan A, Nahum H, Soffer Y, Caspi E. Follicle cysts after menstrual versus midluteal administration of gonadotropin-releasing hormone analog in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990 May;53(5):854–8.
 180. Feldberg D, Ashkenazi J, Dicker D, Yeshaya A, Goldman GA, Dicker D, et al. Ovarian cyst formation: a complication of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril.* 1989 Jan;51(1):42–5.
 181. Penzias AS, Jones EE, Seifer DB, Grifo JA, Thatcher SS, DeCherney AH. Baseline ovarian cysts do not affect clinical response to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1992 May;57(5):1017–21.
 182. Ben-Rafael Z, Bider D, Menashe Y, Maymon R, Zolti M, Mashiach S. Follicular and luteal cysts after treatment with gonadotropin-releasing hormone analog for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990 Jun;53(6):1091–4.
 183. Segal S, Shifren JL, Isaacson KB, Leykin L, Chang Y, Pal L, et al. Effect of a baseline ovarian cyst on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1999 Feb;71(2):274–7.
 184. Goldberg JM, Miller FA, Friedman CI, Dodds WG, Kim MH. Effect of baseline ovarian cysts on in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Fertil Steril.* 1991 Feb;55(2):319–23.
 185. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989 Nov;52(5):812–6.

186. Levi R, Ozçakir HT, Adakan S, Göker ENT, Tavmergen E. Effect of ovarian cysts detected on the beginning day of ovulation induction to the success rates in ART cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003 Aug;29(4):257–61.
187. Fiszbajn GE, Lipowicz RG, Elberger L, Grabia A, Papier SD, Brugo Olmedo SP, et al. Conservative management versus aspiration of functional ovarian cysts before ovarian stimulation for assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 2000 May;17(5):260–3.
188. Bishop LA, Richter KS, Patounakis G, Andriani L, Moon K, Devine K. Diminished ovarian reserve as measured by means of baseline follicle-stimulating hormone and antral follicle count is not associated with pregnancy loss in younger in vitro fertilization patients. *Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):980–7.
189. Ron-El R, Herman A, Golan A, Raziel A, Soffer Y, Caspi E. Follicle cyst formation following long-acting gonadotropin-releasing hormone analog administration. *Fertil Steril.* 1989 Dec;52(6):1063–6.
190. Biljan MM, Lapensée L, Mahutte NG, Bissonnette F, Hemmings R, Tan SL. Effects of functional ovarian cysts detected on the 7th day of gonadotropin-releasing hormone analog administration on the outcome of IVF treatment. *Fertil Steril.* 2000 Nov;74(5):941–5.
191. Healy MW, Yamasaki M, Patounakis G, Richter KS, Devine K, DeCherney AH, et al. The slow growing embryo and premature progesterone elevation: compounding factors for embryo-endometrial asynchrony. *Hum Reprod.* 2017 Feb;32(2):362–7.
192. Givens CR, Schriock ED, Dandekar P V, Martin MC. Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles. *Fertil Steril.* 1994 Nov;62(5):1011–7.
193. Hornstein MD, Barbieri RL, Ravnika VA, McShane PM. The effects of baseline ovarian cysts on the clinical response to controlled ovarian hyperstimulation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1989 Sep;52(3):437–40.

8. EKLER

Ek-1: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararı

Karar No:2020/24-18		Tarih:05.10.2020			
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr. Cemal Poyraz'ın sorumuzu olduğu "Yardımcı Üreme Teknikleri Kullanılan Sıkışlarda Basit Fetalül Kistlerinin Klinik Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyî Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?	İmza
	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
	Devranı Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
	Biyostatistik ve Tıbbi Bilgi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Bilgi A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
	Avukat	DEÜ Hukuk Fakültesi Hukuk Mikrovirliği	Kadın	E ☐ H ☒	
	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Muh İyler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı Formu

Ek-2: Veri Kayıt Formu Örneği

Yardımcı Üreme Teknikleri kullanılan sikluslarda basit folikül kistlerinin klinik gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması

Olgu numarası:

Başvuru Tarihi:

Hasta Yaşı:

Obstetrik Özgeçmiş (Gravidite-Parite) :

İnfertilite Nedeni:

AMH Düzeyi:

Kaçıncı siklus:

In-vitro Fertilizasyon Siklus Stimülasyon Rejimi:

Bazal Ultrasonda Saptanan Sağ ve Sol Over Folikül Sayısı:

Adetin 3. Günü Bazal Ultrasonda Varsa Saptanan Basit Kist Çapı-Sayısı-Konumu:

Varsa Kistin Saptandığı Gün Östradiol (E2), LH ve Progesteron (P4) Düzeyi:

İndüksiyon Süresi:

Gonadotropin Başlangıç Dozu:

Total Kullanılan Gonadotropin Miktarı (üriner/rekombinant):

Trigger Tipi (saf hCG, dual trigger, agonist trigger) :

Ovulasyon Trigger Siklusun Kaçıncı Günü:

Ovulasyon Trigger Günü Östradiol (E2) ve Progesteron Düzeyi:

Midluteal Progesteron ve E2:

Siklus İptal Oranı:

Elde Edilen Oosit Sayısı:

Oluşan Embriyo Sayısı:

M2 oosit oranı:

Fertilizasyon oranı:

Transfer Edilen Embriyo Sayısı ve Grade:

Embriyo Transferine Karar Verildiği Gün Endometrial Kalınlık:

Klinik Gebelik Sonucu:

Devam eden gebelik oranı:

Canlı Doğum Oranı:

Luteal Destek Kullanımı(E2 var mı?):

