

T. C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**IVF TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA
DUAL TRİGGER UYGULANAN HASTALAR İLE
STANDART TRİGGER UYGULANAN HASTALARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih YİĞİT

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Görkem TUNCAY

MALATYA-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnfertilite	2
2.2.İnfertil çiftin değerlendirilmesi	2
2.2.1. Anamnez.....	2
2.2.2. Fizik muayene	3
2.2.3.Tetkikler	4
2.2.3.1. Laboratuvar.....	4
2.2.3.2. Histerosalpingografi(HSG).....	5
2.2.3.3. Laparoskopi	5
2.2.3.4. Spermioqram (Semen Analizi)	5
2.2.3.5. Histeroskopi.....	8
2.2.3.6. Salin infüzyon sonografi(Histerosonografi)	8
2.2.3.7. Over rezervinin değerlendirilmesi	8
2.2.3.7.1. FSH ve E ₂ ölçümü	9
2.2.3.7.2. AMH ölçümü	9
2.2.3.7.3. İnhibin B ölçümü	9
2.2.3.7.4. Klomifen sitrat challenge test (CCCT)	9
2.2.3.7.5. Overlerin ultrasonografik değerlendirilmesi.....	10
2.2.3.7.5. a. Antral folikül sayısı.....	10
2.2.3.7.5. b. Ovaryan volüm	10
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri(YÜT)	11
2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri Tarihçesi	11
2.5. YÜT Endikasyonları	12
2.5.1. Tubal ve peritoneal faktörler	12
2.5.2. Endometriozis.....	12
2.5.3. Erkek faktörü.....	13
2.5.4. Açıklanamayan infertilite.....	14

2.5.5. Ovaryan yetmezlik	14
2.5.6. Diğer YÜT endikasyonları	14
2.6. YÜT tedavisi ve protokolleri	15
2.7. Kontrollü Ovaryan stimülasyon (KOS) Seçenekleri	17
2.7.1. Doğal siklus.....	17
2.7.2. Klomifen Sitrat	17
2.7.3. Klomifen sitrat ve Eksojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi.....	17
2.7.4. Uzun Etkili GnRH Agonistleri ile Yapılan Down Regülasyon Sonrasında Eksojen Gonadotropin Tedavisi (Long Protokoller)	17
2.7.5. Kısa dönem GnRH-a protokolü	18
2.7.6. GnRH Antagonisti Kullanımı	19
2.7.7. Multiple doz GnRH Antagonisti Kullanımı	19
2.7.8. Tek doz GnRH Antagonisti Kulanımı.....	20
2.8. Kontrollü over stimülasyon monitörizasyonu.....	20
2.9. Oosit matürasyonu/ovulasyon tetiklemesi	21
2.10. Oosit toplanması	21
2.10.1. Empty follicul syndrome.....	22
2.11. Fertilizasyon.....	23
2.12. Sperm elde etme teknikleri	23
2.13. İntrasitoplasmik sperm injeksiyonu (ICSI).....	24
2.14. Embriyo Transferi.....	24
2.15. YÜT gebelik riskleri ve OHSS	25
3. MATERYAL METOD.....	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	43
7. ÖZET	44
8. ABSTRACT	45
9. KAYNAKLAR.....	46

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana her alanda destek olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta bölüm başkanımız Doç. Dr. Abdullah KARAER'e; uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Görkem TUNCAY'a; eğitimim sürecinde tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve eğitimimde katkıda bulunan bölümümüzün diğer tüm öğretim üyelerine;

Tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin çalışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen Turgut Özal Tıp Merkezi Tüp Bebek Ünitesinin tüm çalışanları ve tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hemşire, personel ve çalışanlarına;

Bütün ihtisas sürem boyunca beni manevi olarak destekleyen ve her koşulda yanımda yer alan sevgili eşim Narin YİĞİT'e;

Sahip olduğum her şeyde payları olan ve yaşamımın her döneminde benden desteklerini esirgemeyip bu günlere gelmemi sağlayan sevgili ANNEM ve BABAM' a

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Fatih YİĞİT

MALATYA, 2017

KISALTMALAR

AFS	: Antral folikül sayısı
ARDS	: Akut Respiratuar distress sendromu
ART	: Assisted Reproductive Technology
AMH	: Antimüllerian Hormon
CC	: Klomifen sitrat
DHEAS-S	: Dihidroepiandrostenedion Sülfat
E ₂	: Estradiol
ET	: Embriyo transferi
FSH	: Folikül stimulan hormon
GV	: Germinal vezikül
GIFT	: Gametin intrafallopian tüpe transferi
GnRH	: Gonodotropin salıverici hormon
GnRH-a	: Gonadotropin salıverici hormon agonisti
GnRH-ant	: Gonadotropin salıverici hormon antagonisti
hCG	: Human koryonik gonadotropin
hMG	: Human Menopozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
İM	: İntramusküler
IUI	: İntrauterin inseminasyon
ICSI	: İntra sitoplazmik sperm enjeksiyonu
IU	: İnternasyonal ünite

IVF	: In vitro fertilizasyon
KOS	: Kontrollü ovaryan stimülasyon
LH	: Lüteinizan hormon
MII	: Metafaz II
MESA	: Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu
OHSS	: Over hiperstimulasyon sendromu
OPU	: Oosit toplanması
PESA	: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
PGT	: Preimplantasyon genetik tanı
PCO	: Polikistik over
PCOS	: Polikistik over sendromu
POF	: Prematür ovaryan yetmezlik
r-hCG	: Rekombinant Human koryonik gonadotropin
r-LH	: Rekombinant Luteinizan Hormon
r-FSH	: Rekombinant FSH
TGF- β	: Transforming growth factor beta
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TESA	: Testiküler sperm aspirasyonu
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
TVUSG	: Transvajinal ultrason
uFSH	: Üriner FSH
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelial growth faktör
VKI	: Vücut kitle indeksi

YÜT : Yardımcı üreme teknikleri

ZİFT : Zigotun intrafallopian tüpe transferi



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Semen Analizi Referans Değerleri (WHO 2010).....	7
Tablo 4.1. Dual Trigger Yapılan Grubun ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri	30
Tablo 4.2. Dual Trigger Yapılan Grubun ve Kontrol Grubunun Hormon Düzeyleri	32
Tablo 4.3. Dual Trigger Yapılan Grubun ve Kontrol Grubunun İnfertilite Nedenleri.....	32
Tablo 4.4. Dual Trigger Yapılan Grubun ve Kontrol Grubunun Ovaryan Stimülasyonlarının Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. Dual Trigger Yapılan Grubun ve Kontrol Grubunun Elde Edilen Oosit Sayılarının ve Embriyo Sayılarının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.6. Dual Trigger Yapılan Grubun ve Kontrol Grubunun Elde Edilen Gebelik ve Doğum Sonuçlarının Karşılaştırılması	37

1.GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye girmelerine rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün İnfertilite Tanı ve Tedavi Grubunun yaptığı çalışmadaki bulgulara göre infertilite nedeninin %37'si kadına, %28'i erkeğe, %35'inde çiftin her ikisine birden bağlıyken, %5'inde ise neden bulunamamıştır (açıklanamayan infertilite) (2,3). Kadın infertilitesine tuboperitoneal faktörler (%25-30), ovulatuvar işlev bozuklukları (%15-20), servikal ve uterus faktörlerinden (%5-10) bir veya birkaçı neden olabilir.

Günümüz koşullarında toplumda gebe kalma yaşının yükselmesine paralel olarak yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) başvuran hastalarda düşük over rezervli, ileri yaş hastaların sıklığı artmaktadır.

İnfertil çiftlerde uygulanan çok çeşitli tedavi yöntemleri vardır. In vitro fertilizasyon (IVF) bu tedavi yöntemlerinden birisidir. Genellikle diğer tedavi yöntemlerinden sonra uygulanabildiği gibi, bazen ilk seçenek olarak da gündeme gelebilir.

Yardımcı üreme tedavilerinde, kontrollü ovaryan stimülasyon ile overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirilmektedir.

Kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) yapılan hastalarda OHSS riskini azaltmak için son zamanlarda final oosit maturasyonu sağlamak amacıyla dual trigger (GnRH agonist ile birlikte hCG) uygulanmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada amaç (KOS uygulanan ve OHSS riski bulunan) dual trigger ile ovulasyon indüksiyonu sağlanan hastalar ile yaş, VKI ve over rezervi açısından eşleştirilmiş standart trigger uygulanan hastaların; elde edilen oosit sayıları, MII oosit sayıları, fertilizasyon oranı, toplam elde edilen embriyo sayıları, transfer edilen embriyo sayıları, klinik gebelik varlığı, canlı doğum sayılarını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, çiftlerin herhangi bir korunma yöntemi kullanmadan, bir yıl düzenli ilişkide bulunmasına rağmen gebe kalamaması durumudur. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'i infertildir (1). İnfertilite etyolojisinde, gelişmiş ülkelerde %37 sıklıkta kadına, %28 sıklıkta erkeğe ve %35 sıklıkta her iki cinse aittir. Olguların %5'inde sebep bulunamadığı için bunlar açıklanamayan infertilite olarak tanımlanırlar (2,3). Cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması, kadınların daha ileri düzeyde eğitim ve kariyer yapmak istemesi nedeniyle evlilik zamanının geciktirilmesi, korunma yöntemlerindeki gelişmelerin artması ve aile planlaması hizmetlerine ulaşımın iyileşmesi, sosyokültürel ve eğitim seviyesinin artması, kadınların üreme yeteneğinin azaldığı ileri yaşlarda gebe kalmasına yol açmaktadır. Bu nedenle çocuk sahibi olma ihtimali giderek azalmakta ve infertilite polikliniğine başvuran hasta sayısı giderek artmaktadır (4). İnfertilite polikliniğine başvuran hasta sayısındaki artışın diğer bir sebebi, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve bu gelişmeden medya tarafından toplumun bilinçlendirilmesidir.

İnfertil çiftlerin infertilite tipi ve nedeni öncelikle belirlenmelidir. Primer ve sekonder infertilite olmak üzere iki tip infertilite çeşidi bulunmaktadır. Daha önce hiç gebe kalmamış bireylere primer infertil, daha önceden gebelik oluşmuş (canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın) ve sonrasında gebelik elde edilememişse sekonder infertil olarak değerlendirilmektedir.

Fekundabilite bir siklusun gebelikle sonuçlanma olasılığıdır, fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanması olarak tanımlanır. İnsanlarda bir siklusta fekundite oranı %20 dir (5).

2.2.İnfertil çiftin değerlendirilmesi

İnfertilite değerlendirilmesinde, çiftlerin eş zamanlı ve birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Çiftlerin infertilite türü, nedeni, süresi, ovaryan rezervi, hormonal değerlendirme, tubal açıklık değerlendirilmesi ve semen analizi yapılarak çiftler değerlendirmeye alınır.

2.2.1. Anamnez

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin öyküsü ayrıntılı alınmalıdır. İnfertilite süresi, seksüel öykü, koitus sıklığı, menstrüasyon düzeni, sigara, alkol, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, dismenore, disparoni, galaktore varlığı, anormal servikal smear sonucu,

geçirilmiş operasyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları, mesleği, daha önce uygulanan infertilite tedavileri, yapılan IVF tedavileri, ailede erken menopoz, infertilite öyküsü anamnezde sorgulanmalıdır. Sigara kullanımının çiftlerin her ikisini de etkilediği bilinmektedir. Erkeklerde azalmış semen volümü, bozulmuş semen parametreleri, gamet mutasyonuna yol açarak artmış düşük oranlarına neden olur (6).

İnfertilite tedavisinde başarıda en önemli kriterlerden biri kadının yaşıdır. Düzenli ovulatuvar siklusa rağmen menopozdan yıllar önce fertilitate azalmaktadır. Kadınlarda 20-25 yaş aralığında fertilitate oranı en yüksektir. 30'lu yaşlardan itibaren bu oran düşmeye başlar. 25-29 yaş döneminde %4-8, 30-34 yaş arasında %15-19, 35-39 yaş aralığında %26-46 ve 40-45 yaş döneminde %95 fertilitate oranı azalır (7). Yaşın artışı ile ovaryan rezervde azalma, gonadotropinlere azalmış cevap, düşük oosit kalitesi, azalmış implantasyon oranları görülür. Anne yaşı artışı ile düşük oranları artmakta ve canlı doğum oranları azalmaktadır. Bunun sebebi ise ileri yaştaki kadınlarda daha yüksek oranda anöploid oosit ve embriyo bulunmasıdır (8).

Erkek hastaların anamnezinde puberte zamanı, kıllanma azlığı, seksüel geçişli hastalıklar, kriptorşidizm, kabakulak orşiti, sık tekrarlayan pulmoner enfeksiyon, vazektomi öyküsü, libido kaybı, koitus sıklığı ve testiküler travma öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

2.2.2. Fizik muayene

Hastanın fizik muayenesinde tiroid bezinde büyüme ve nodularite, hiperandrojenizm bulguları, galaktore, pelvik veya abdominal hassasiyet, kitle, vaginal veya servikal anormallikler, adneksler, cul-de-sac'da kitle, hassasiyet, nodularite varlığı değerlendirilmelidir (9).

VKI hesaplanmalıdır. Kadınlarda obezite menstrüel bozukluklar, spontan gebelik oluşumunda gecikme, anovulasyon, siklus başına gebelik ve doğum oranlarında düşme, artmış abortus oranı, infertilite tedavilerinde yetersizlikle ilişkilidir (9). Obezite kadınları etkilediği kadar erkekleri de etkilemektedir. Artmış VKI, azalmış sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile ilişkilidir.

Muayene ultrasonografi ile tamamlanmalıdır. USG ile, uterus boyutu, kontür ve pozisyonu, uterin anomalilerin değerlendirilmesi; myometriyumun homojenitesi, myomların uterustaki lokalizasyonu ve boyutu; endometriyumun kalınlığı, siklus fazı ile uyumu, kavite içindeki herhangi bir patoloji varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant follikül veya korpus luteum varlığı, over içi ya da

paraovaryan solid-kistik kitle varlığı tespit edilebilmektedir (10,11). Jinekolojik muayenesi yapılan kadınlarda pap smear testi de rutin olarak yapılmalıdır.

2.2.3.Tetkikler

1. Hormonal laboratuvar incelemeleri
2. Over rezerv testleri
3. Spermiogram
- 4.Diğer Tetkikler
 - Laparoskopi
 - Histerosalpingografi (HSG)
 - Histeroskopi
 - Sonohisterografi(Salin infuzyon sonografi)

2.2.3.1. Laboratuvar

Over rezervinin belirlenmesi amacıyla menstruel siklusun 2-3. gününde FSH, E₂ seviyelerine bakılması gerekmektedir.

Bazal serum FSH seviyelerinin >15-20 IU/L seviyesinde bulunması fertilitenin azalmasıyla ilişkili olabilir (12), stimülasyona kötü yanıtı göstermede yüksek özgüllüğe sahiptir.

Adetin 3.günü serum E₂ değerlerinin >75 pg/ml olması ovulasyon indüksiyonunda kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek E₂ seviyeleri artmış FSH sonucudur. Artmış E₂ düzeyinin ise FSH yı yalancı şekilde baskılayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle E₂ ve FSH birlikte değerlendirilmelidir.

İnhibin B overdeki granuloza hücrelerince menstruasyonun foliküler fazında üretilir ve FSH üretimini baskılar. İnhibin B genellikle over rezervinin güvenilir bir ölçümü olarak kabul edilmemektedir (12,13).

Prolaktin, TSH, serbest T4 gibi hormon düzeyleri değerlendirilir.

AMH (antimüllerian hormon) düzeyi menstruel siklus zamanından bağımsız olarak antral folikül sayısı hakkında bilgi verebilir.

Hirsutismus saptanan olgularda DHEA-S, serbest testesteron, 17-OH-progesteron, androstenedion düzeyleri incelenir (12).

Kan grubu belirlenmeli ve tam kan sayımı yapılmalıdır.

HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), Toksoplazma IgG (ve/veya IgM) gibi serolojik testler yapılmalıdır (12).

2.2.3.2. Histerosalpingografi(HSG)

HSG çekiminde, serviksten uterin kavite içerisine bir kateter ile kontrast madde verilir, kontrast madde buradan fallop tüplerine geçer. Flurosکopi altında görüntülenmesi ile elde edilir. Uterin kavitenin konjenital anomalilerini saptamada, kavite içindeki organik patolojileri saptamada, intrauterin sineşi ve adezyonların varlığı ve de çift taraflı tüplerin açık olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. Enfeksiyon riskini en aza indirmek için, intrauterin kan ve pıhtının görüntüyü bozmaması için ve gebelik ihtimalini elimine etmek için adet bitiminden sonraki 2-5.günlerde yapılması gerekmektedir. Yüzde 1 oranında enfeksiyon riski mevcuttur. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır. İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratubal mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. İyi yapılırsa uterus ve tubaların motilitesini de ortaya koyabilir.

2.2.3.3. Laparoscopi

Tubalardan geçişinin değerlendirilmesinin yanı sıra, myomlar, adezyon, tubal hasar, endometriozis gibi pelvik patolojilerin tanısında, uterus, overler, tüplerle ilişkili diğer anomalilerin tanınması ve aynı zamanda tedavisine olanak sağlayan bir yöntemdir. Tubal faktörlerin değerlendirilmesinde laparoscopi kesin tanımlayıcı girişimdir. Uterusun ön-arka yüzleri, cul-de sac, ovaryan yüzeyler, fossa ve tubalar izlenir. Servikal yoldan verilen metilen mavisi ile tubaların açık veya kapalı olup olmadığı gözlenir. Böylece infertiliteyi etkileyen ve HSG ile tespit edilemeyen hafif derecede distal tubal hastalıklar (fimbrial tıkanıklık, fimozis), pelvik veya adneksiyal adezyonlar ve endometriozis gözlenir. Tanı sonrası tıkanıklıkların açılması, adezyonların giderilmesi gibi cerrahi tedavi olanağı da sağlar. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle infertil çiftlerin değerlendirilmesinde tanı yöntemleri arasında ilk tercih olmamalıdır (14).

2.2.3.4. Spermigram (Semen Analizi)

Spermigramın infertilite nedeni ile başvuran hastalarda vazgeçilmez bir yeri vardır. Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile

uygun yapılmış 2 semen analizi olması gerekmektedir. Semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon sonrasında steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir. Normal değerleri belirlemede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 kriterleri kullanılmaktadır.



Tablo 2.1. Semen Analizi Referans Değerleri (WHO 2010)(15)

Hacim	>1, 5 ml
pH	>7. 2
Viskosite	<3 (0-4 arasında)
Sperm konsantrasyonu	>15 milyon /mL
Total sperm sayısı	>39 milyon /ejakulat
Total Motilite Yüzdesi (Progresif ve non-progresif hareketli)	>% 40
Progresif Hareket	>% 32
Normal morfoloji	>%4
Vitalite	>%58
Yuvarlak hücre	<5 milyon/mL
Sperm aglütinasyonu	>2 (0-4 arası)
Total lökosit	$0.5 \times 10^6 - 1.0 \times 10^6$
Normospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakulat
Oligospermi	Sperm konsantrasyonunun $< 15 \times 10^6$ /ml olması
Astenozospermi	İleri progresif sperm sayısının $< \% 40$ olması veya hareketin $< \% 32$ olması
Teratozospermi	Normal baş morfolojili sperm oranının $< \% 30$ olması
Oligoastenoteratospermi	Her üç değişkenin bozukluğu
Azospermi	Ejakülatta spermatozoa olmaması
Aspermi	Hiç ejakulat elde edilememesi
Antikor Kaplı Spermatozoa	MAR(İmmünobead aglütinasyon)veya Immunobead Test (Motil Spermilerin $>\%50$ antikor kaplı olması)

2.2.3.5. Histeroskopi

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan submukoz myom, endometrial polip, adezyon, septum gibi intrauterin patolojilerin(endometrial reseptiviteyi ve implantasyonu olumsuz etkileyen organik faktörler) tanı ve tedavisinde kesin sonuç veren altın standart bir yöntemdir (16). Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ve erken gebelik kayıpları olan olgularda patolojinin değerlendirilmesini ve aynı seansta tedavisini sağlayan bir yöntemdir.

2.2.3.6. Salin infüzyon sonografi(Histerosonografi)

Radyasyon maruziyeti olmadan ofis şartlarında yapılabilen bir işlemdir. Uterin kavite içerisine steril serum fizyolojik verilerek kavite duvarlarının birbirinden ayrılması sağlanır. Ultrasonografi eşliğinde kavitedeki ekojeniteler (endometrial polip, submuköz myom, sineşiler, uterin anomaliler) değerlendirilir. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda endometrial kaviteyi değerlendirmek amacıyla yapılabilir (17).

2.2.3.7. Over rezervinin değerlendirilmesi

Ovaryan rezerv; mevcut foliküllerin sayısı, reproduktif potansiyeli hakkında fikir oluşturmaktadır. 35 yaşın üzerindeki, ailede erken menopoz öyküsü olan, tek overi olan, ovaryan cerrahi öyküsü olan, kemoterapi öyküsü olan, pelvik radyasyon alan, açıklanamayan infertilitesi olan, gonadotropin stimülasyonuna yetersiz cevap veren, YÜT planladığımız hastalara bu testleri uyguluyoruz. Bu hastalarda over rezervini belirlemek, yapacağımız yardımcı üreme tedavisinin şeklinin planlanması ve elde edilecek oosit sayısını ve gebelik şansına katkısını tahmin etmek açısından önem taşımaktadır. Over rezerv testleri biyokimyasal testler ve overlerin ultrasonografik değerlendirilmesi olarak iki gruba ayrılır. Biyokimyasal testler statik testler; (FSH ölçümü, E₂ ölçümü, AMH ölçümü, İnhibin B ölçümü) ve dinamik testler Klomifen sitrat challenge test (CCCT) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu testlerin azalmış over rezervi tanısını koyamayacağını ve kesinleştiremeyeceğini vurgulamak önem taşımaktadır; bunlar sadece gonadotropinlerle stimülasyona zayıf yanıt göstermesi daha olası olan ve tedaviyle gebe kalma olasılığı daha düşük olan kadınları tespit etmektedir (18).

2.2.3.7.1. FSH ve E₂ ölçümü

FSH düzeylerindeki artış reproduktif yaşlanmayı ortaya koyan en önemli belirteçlerden biridir. Erken foliküler fazda, siklusun 2-4. günlerinde ölçülmesi önerilmektedir. FSH değerinin 10 IU/L üzerinde olması hastanın stimülasyona zayıf yanıt vereceğini göstermektedir. E₂ tek başına değeri çok azdır, FSH ile birlikte yetersiz ovaryan rezervin değerlendirilmesinde anlamlıdır. FSH'ın normal, E₂ seviyesinin yüksek olduğu durumlarda (>75-85 pg/mL) stimülasyona zayıf cevap vereceği, iptal oranlarının artacağı ve gebelik elde etme şansının azalacağı bilinmelidir (18). FSH ve E₂'nin birlikte yükselmiş olduğu durumlarda stimülasyona cevap çok zayıf olabilir (19).

2.2.3.7.2. AMH ölçümü

AMH, TGF- β (Transforming growth factor beta) ailesinden glikoprotein yapıda bir hormondur. Preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Gonadotropinlerden bağımsız salınır, siklus içinde ve sikluslar arasında düzeyleri bakımından fark yoktur. Siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir ve ovaryan folikül havuzu hakkında bilgi verir. AMH ve antral folikül sayımı stimülasyona zayıf ovaryan cevabı çok iyi değerlendirirken; gebelik elde etme şansını ortaya koymakta yetersizdir. Henüz belirlenen alt sınır olmamasına rağmen 1 ng/mL altında olması azalmış over rezervi ile ilişkilidir (20).

2.2.3.7.3. İnhibin B ölçümü

İnhibin B, erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden foliküler faz boyunca salgılanır. FSH ve E₂ gibi erken foliküler fazda, siklusun 2-4. günlerinde ölçülmesi önerilmektedir. İnhibin B pitüiter düzeyde FSH salınımını inhibe eder. İnhibin B düzeyleri ekzojen GnRH ve FSH stimülasyonu ile artar ve menstrüel siklus içinde farklılık gösterir. YÜT sikluslarında İnhibin B düzeyi 45 pg/mL üzerinde ise elde edilen oosit sayısı yüksekken; inhibin B'nin daha düşük değerlerde olduğu sikluslarda iptal oranları yüksek bulunmuştur (21). İnhibin B'nin pozitif prediktif değeri düşük, negatif prediktif değeri yüksektir. Bu yüzden ovaryan rezervin belirlenmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.2.3.7.4. Klomifen sitrat challenge test (CCCT)

Klomifen sitrat challenge test siklusun hem bazal ve hem de stimülasyon sonrası endokrin değişkenlerini değerlendirebildiğimiz over rezervi için duyarlı provokatif bir

testtir. Siklusun 3. günü bazal FSH ölçümünü takiben 5. ve 9. günleri arasında klomifen sitrat 100 mg/gün kullanılır ve siklusun 10. gününde FSH ölçümü yapılır. Azalmış over rezervi olan hastalarda östrojen ve inhibin B'nin yetersiz baskılaması sonucu yüksek FSH sonuçları ile karşılaşılır. Beklenen 3. gün ve 10. gün FSH değerlerinin 15 IU/L altında olmasıdır. 10. gün FSH değerinin 3. gün FSH değerine göre yüksek sensitivitesi, düşük spesifitesi bulunmaktadır (22).

2.2.3.7.5. Overlerin ultrasonografik değerlendirilmesi

Overlerin ultrasonografik değerlendirilmesinde antral folikül sayısı ve ovaryan volüm incelenmektedir.

2.2.3.7.5. a. Antral folikül sayısı

Antral folikül sayısı (AFS), erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile her iki overde bulunan 2-10 mm boyutlarında antral foliküllerin toplamıdır. İlerleyen yaşlarda ovaryan folikül havuzunun azalmasıyla AFS da azalır. Her iki overde toplam 4 ve altında AFS olması ovaryan stimülasyona düşük yanıt ve gebelik elde etmede güçlük ile ilişkilidir. AFS stimülasyona zayıf yanıt ve tedavi başarısızlığı hakkında yüksek spesifitesi, düşük sensitivitesi vardır. Her iki overde toplam 15 ve daha üzeri antral folikül izlenirse overlerin cevabının iyi olacağı öngörülür (23,24).

2.2.3.7.5. b. Ovaryan volüm

Ovaryan volüm hesaplanmasında over çapları 3 düzlemde ölçülür. Volüm formülü (Volüm:D1xD2xD3x0.52) kullanılarak hesaplanır ve her iki over volümünün ortalaması kullanılır. Ovaryan folikül havuzunun yaşla azalması ile over volümü azalır. Over volümünün düşük olması (<3mm³) stimülasyona zayıf cevabı belirlemede yüksek spesifiteye (%80-90) sahiptir, sensitivite aralığı geniştir (%11-80) (25). Stimülasyona zayıf yanıt hakkında bilgi sağlarken gebelik elde etme şansı konusunda fikir vermemektedir. Ayrıca over hacmi ile ilgili birçok çalışma endometriyoma ve polikistik over sendromu gibi over patolojisi olan kadınlar dahil olmadığı için sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Bu yüzden ovaryan rezerv değerlendirilmesinde ovaryan volüm, çok sınırlı klinik bir yarara sahiptir (26).

2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri(YÜT)

Yardımcı üreme tedavilerinde, kontrollü ovaryan stimülasyon ile overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde edilmesi amaçlanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri, elde edilen üreme hücrelerinin (oosit ve spermin)vücut dışında fertilizasyonu ile embriyo elde edilmesini sağlayan yöntemlerin tümünü kapsar.

IVF işlemi dışardan gonadotropinlerin verilmesi ile yapılan kontrollü over uyarılmasının ardından transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemi takiben laboratuvar ortamında fertilize edildikten sonra meydana gelen embriyoların uterus içine transservikal olarak transferini içeren YÜT'ten biridir (27).

YÜT birçok tekniği kapsamına alır: Gametin fallop tüp içerisine transferi (GIFT) aspire edilen spermatozoanın direkt fallop tüplerine yerleştirilmesi, zigotun fallop tüp içerisine transferi (ZIFT) aspire edilen oosit ve spermatozoanın laboratuvar ortamında fertilizasyonu sonucu ortaya çıkan zigotların fallopian tüpe direkt transferidir. Bu iki teknikte günümüzde terk edilmiştir. Ek olarak spermin elde etme tekniği ve sperm enjeksiyonu YÜT'in bir başka komponentidir. Mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA), testiküler sperm aspirasyonu(TESA) veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilmiş spermelerin intrasitoplazmik olarak injekte edildiği yöntemleri (ICSI), yardımcı embriyo tutunma tekniğini, preimplantasyon genetik teşhisi (PGT), oositleri veya embriyoların dondurularak saklanması saymak mümkündür.

2.4. Yardımcı Üreme Teknikleri Tarihi

1960'tan sonra teknolojiye gelişmeler, bilim adamlarını tüpleri kapalı olan kadınların yumurtalarının vücut dışında döllenmesi ve anne rahmine nakli konusunda araştırmalar yapmaya itmiştir. Vücut dışında döllenme ilk kez 1973 yılında gerçekleşmiş fakat bu embriyo uterusu implante olamamıştır. 1978 yılında Dr. Edwards ve Dr. Steptoe doğal siklus ile tek bir preovulatuvar insan oositini IVF yaparak blastokist evresinde uterusu transferi ile gebelik elde etmişler ve bu uygulamadan doğan ilk bebek Louise Brown oldu. Bu başarı infertilite tedavisinde yeni bir çağı başlatmıştır.

Son 30 yılda tıpta ART genişlemiş ve yaygınlaşmıştır, şu an ABD ve Avrupa 'daki doğumların %1-3 ünü oluşturmaktadır. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, uygun hastalarda kullanıma girmiştir. Embriyo kriyoprezervasyonu ve daha invaziv bir yöntem olan ICSI, YÜT' ün başarısını artırmıştır. İlk ICSI gebeliği 1992 de Palermo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. PGT'nin

gelişmesi, genetik olarak anormal embriyoların tanımlanmasını ve dışlanması sağlamıştır.

Prof. Dr. Erol Tavmergen ve ark. Ege Üniversitesi'nde 1988 yılında Türkiye'nin ilk Tüp bebek merkezini açmaları ve çalışmalarının 18 Nisan 1989 tarihinde aynı merkezde Türkiye'nin ilk tüp bebeğinin dünyaya gelmesini sağlaması ile ülkemizde bu teknoloji hızla ilerlemiştir. Tek hücreden organizmaya giden yolda karşımıza pek çok engel çıkmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar, yardımcı üreme teknikleri ile oluşturulan gebeliklerin ve canlı doğumların oranlarını yükseltmeye yöneliktir.

2.5. YÜT Endikasyonları

YÜT her türlü infertilite yapan sebeplerde kullanılabilir.

- Tubal ve peritoneal faktörler
- Ovaryan yetmezlik
- Endometriozis
- Erkek faktörü
- Açıklanamayan infertilite
- Diğer YÜT endikasyonları (radyoterapi veya kemoterapi planlanan hastalar, kromozomal veya genetik hastalık varlığı).

2.5.1. Tubal ve peritoneal faktörler

IVF tekniği ortaya çıkmadan önce düzeltilemez derecede tubal hasarı olan kadınlar infertil kabul edilirdi. ART'nin modern çerçevesinde, cerrahi tedavi seçenekleri giderek önemini kaybetmekte ve tubal faktörü olan infertil kadınlardaki gebelik oranları artış göstermektedir (28). Tubal ve peritoneal patoloji en sık görülen infertilite nedenlerindedir ve infertil çiftlerin yaklaşık %30-35'inde görülmektedir (29). Tubaların bilateral tıkanıklıkları, motilitelerini engelleyen yapışıklıkları tubal fonksiyonları bozar. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, endometriozis, rüptüre apandisit, septik abortus, geçirilmiş tubal cerrahi, ektopik gebelik gibi hastalıklar tubal fonksiyonu olumsuz etkileyip tubal patolojilere neden olmaktadır. Tubal durum HSG veya laparoskopi ile değerlendirilir.

2.5.2. Endometriozis

İnfertil çiftlerin yaklaşık %6'sının tedavi endikasyonu endometriozistir (30). İnfertilite problemi olan kadınların ise yaklaşık %40-50'sinde ise endometriozis bulunduğu

gösterilmiştir (31). İnfertiliteyi oluşturma mekanizmasını özetleyecek olursak, pelvik adezyonlara ve endometriyomalara bağlı normal anatominin bozulması; oositin atılması, fimbria tarafından yakalanması ve transportunu etkilemektedir. Endometriozisli bazı kadınlarda endometrial otoantikolar; endometrial reseptivite ve implantasyonu bozmaktadır. Bozulmuş implantasyon, uterotubal transporttaki anormallik ve bozulmuş oosit ve embriyo kalitesi de infertilite nedeni olarak gösterilmektedir. Yapılmış pek çok çalışmada endometriozisli hastalarda over kapasitesinin azaldığı tespit edilmiştir (32).

İleri evre endometriozisli hastalarda faktörlere ilave olarak anatomik yapının adezyonlar nedeniyle bozulması sonucunda (evre 3-4) overlerden yumurta atılmasında, peritoneal kaviteye sperm girişinin blokajı ile ve oositin tuba tarafından yakalanmasının engellenmesi sonucunda fertilitate oranları iyice azalmaktadır. İleri evre endometriozisli infertil kadınlarda tedavi seçenekleri konservatif cerrahi tedavi ve IVF 'tir. Eğer hastanın ciddi semptomları varsa cerrahi daha akılcı bir tedavi olabilir. Vaka serilerinden elde edilen sonuçlarda endometriyomalı kadınlarda cerrahi sonrası kümülatif gebelik oranları %50 olarak bildirilmiştir (33).

Minimal veya hafif endometriozisi olduğu bilinen veya şüphelenilen asemptomatik kadınlarda tedavi seçenekleri bekleme tedavisini, cerrahi tedaviyi, klomifen veya gonadotropinle ampirik tedavi ve IUI veya IVF'i içerir. Daha yaşlı kadınlarda, başka infertilite etkeni de bulunanlarda ve diğer tedavi seçeneklerinin tükendiği durumlarda IVF genellikle en iyi tedavi seçeneğidir (34).

2.5.3. Erkek faktörü

Erkek infertilitesi nedenleri sperm üretiminde azlık, sperm motilitesinin yeterli olmaması, sperm morfolojisinde anormallikler veya bu faktörlerin kombinasyonu şeklindedir. İnfertil çiftlerin % 30'unda tek nedendir. Kötü semen nedeni tıbbi veya cerrahi düzeltilebilir bozukluk ise tedavi edilebilir, hafif ama önemli semen bozukluklarında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Tedavisi mümkün değil ise ejakülattan, epididimden veya testislerden elde edilen sperm (TESA, TESE) ile IVF veya ICSI uygulaması seçenek olabilir.

IUI için en iyi sonuçlar total motil sperm sayısı > 10 milyon, normal morfoloji > %14 ise oluşur. 1 milyondan az total motil spermde veya % 4 den az morfolojide nadiren gebelik sağlanır (35,36). Semen analizinde total motil sperm sayısı 1 milyondan az ise IVF endikasyonudur.

2.5.4. Açıklanamayan infertilite

İnfertilite araştırmaları sırasında çiftlere temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile nedeni açıklanamayan infertilite tanısı koyulmaktadır. İnfertil çiftlerin %10-30 unda açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır (37). Tanı, normal semen analizi, ovulasyonun mutlak tespiti, uterin kavitenin normal olması, bilateral tubal patensin gösterilmesi ve over rezervinin normal olması ile konulabilmektedir. Genellikle 35 yaşın üzerinde ve infertilite süresi uzun süren çiftlerde daha sık karşılaşılmaktadır.

Bu grupta tedavi seçenekleri bekleme tedavisi, klomifen sitrat, kontrollü ovaryan stimülasyon ile birlikte inseminasyon ve IVF olabilir. Bütün bu vakalarda, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda IVF en etkili tedavidir. Fertilizasyonda açıklanamayan infertilitesi olan hastaların çoğunda fertilizasyon başarısızlığı gözlenmektedir. Bu da bu hastalarda IVF'te ICSI'yi daha çok tercih etmeye neden olur. ART kullanan hastaların yaklaşık %12'sinde açıklanamayan infertilite vardır (38).

2.5.5. Ovaryan yetmezlik

Over yetmezliği özellikle kadın yaşının ilerlemesiyle ortaya çıkan, oosit sayısında ve üretilen oositin kalitesindeki azalmayı ifade eden bir durumdur. Bu hastalarda YÜT, gebe kalmak için geçen süreyi hızlandırmak için kullanılabilir. Yaklaşık % 7,9 oranında infertilite nedeni olarak görülmektedir (39). ART'yi kullanan hastaların yaklaşık %10'u düşük over rezervine sahiptir (40).

Prematür ovaryan yetmezlik (POF), 40 yaşından önce ovaryan fonksiyonların yok olması, hipergonadotropinin ve E₂ eksikliğinin eşlik ettiği menstruasyonun kanamalarının kesildiği bir klinik sendromdur (41). Kırk yaşından önce en az 4 ay süre ile menstrüasyon kanamalarının kesilmesi durumudur (42). Hipergonadotropik durum en az 4 hafta ara ile ölçülen iki FSH değerinin 40 IU/L ve üzerinde olduğunun gösterilmesidir. POF'un olumsuz etkilerinden en önemlisi fertilitte kaybı olmakla birlikte; E₂ eksikliğine bağlı olarak, kardiyovasküler hastalık riskinde artış, osteoporoz ve cinsel fonksiyon bozukluğunda artışa sebep olabilmektedir.

2.5.6. Diğer YÜT endikasyonları

Fertiliteyi tehlike altına girebilecek radyoterapi veya kemoterapi planlanan hastalar, tedavi almadan önce YÜT ile elde edilecek oosit ve embriyoların dondurulduktan sonra saklanması ile ileride çocuk sahibi olma şansı elde edilmiş olur.

Kromozomal veya genetik hastalık varlığında preimplantasyon genetik tarama yapmak amacıyla YÜT uygulanabilir (43).

2.6. YÜT tedavisi ve protokolleri

Tedavi protokollerinde amaç, düşük iptal oranları, azalmış risk ve yan etkiler, azalmış monitorizasyon gerekliliği, düşük maliyet ve yüksek tek gebelik eldesidir.

Kullanılan İlaçlar:

Klomifen Sitrat (CC): Hipotalamus ve hipofizde hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojenin bağlanmasını engeller. Ancak CC östrojenden farklı olarak reseptöre uzun süre bağlı kalır ve ortamdaki reseptör sayısını azaltır. Böylece östrojen agonisti ve antagonisti etkilerini birlikte gösterir. Anovuluar infertilite CC tedavisinin en önemli endikasyonudur. Luteal faz defekti, diğer CC kullanma endikasyonudur. Over kisti, malignite şüphesi ve karaciğer hastalığında CC kullanımı kontrendikedir. Multifoliküler gelişim gonadotropin ile tedaviye oranla daha azdır.

Gonadotropinler: Gonadotropinler, glikoprotein yapısında hormonlardır. Sialik asit içeriğinin fazla olması preparatın biyolojik yarılanma ömrünü uzatmaktadır. Bu nedenle üriner gonadotropinlerin yarı ömrü, hipofizer LH veya FSH'ya göre uzundur. Klomifene dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilite olgularında endikedir. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler üriner, saflaştırılmış üriner ve rekombinant olarak sınıflandırılmaktadır.

Human Menapozal Gonadotropin (hMG, Menotropin): Menapozdaki kadınların idrarından elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, kas içine enjekte edilir. hMG preparatları çeşitli üriner kökenli proteinleri de içerir. Bu proteinler hMG'nin sık yan etkisi olan alerjik reaksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır.

Saflaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, uFSH): İmmünafinite kromatografi yöntemiyle idrardaki LH'nin uzaklaştırılması ile elde edilir. Bir ampul içinde 75 IU FSH, 1 IU' den az LH içerir.

Yüksek Oranda Saflaştırılmış FSH (FSH-HP): 75 IU FSH ve 0,001 IU'den daha az LH içermektedir. LH aktivitesini sağlayan, preparata eklenen hCG'dir. Üriner protein içerikleri çok az olduğundan cilt altına uygulanabilir.

Rekombinant FSH (r-FSH): Hamster over hücre dizilerine α ve β FSH salgılanımını kodlayan genler yerleştirilerek FSH sentezlenmesi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgılanımı sağlanır. Sonrasında immüncromatografi ile anti-FSH

monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırılır. Rekombinant gonadotropinlerin avantajı daha az üriner protein içermeleri, daha tutarlı yapıları olmaları ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok daha az değişiklik göstermesidir.

Rekombinant LH (r-LH): Aynı r-FSH'da olduğu gibi benzer teknolojiyle elde edilir. Bir ampulde 75 IU LH içerir ve cilt altına uygulanır. Hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarda, ovulasyon indüksiyonu veya kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılmaktadır.

Human Koryonik Gonadotropin (hCG): hCG, LH ile aynı α subüniteye ve aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. İdrardan elde edilen hCG ovulasyonu tetiklemek için kullanılmaktadır. hCG uygulanması ile granuloza hücrelerinin luteinizasyonu, E₂ sentezinden progesteron sentezine geçiş, oosit maturasyonu ve 36–40 saat sonra folliküler rüptür gerçekleşmektedir. hCG' nin yarılanma ömrünün LH'dan daha uzun olması korpus luteumdan daha fazla östrojen, progesteron salınımına neden olarak OHSS riskini artırabilmektedir. hCG, ovulasyonu tetiklemek için kullanılır. En büyük folikül çapı 18-20mm'e ulaştığında hCG uygulanır. En sık 5000-10.000 IU hCG yapılır. IVF için oosit toplanması işleminden 34-36 saat sonra yapılır (44).

Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-hCG): r-hCG diğer gonadotropinler ile aynı rekombinant teknolojisi kullanılarak elde edilir. Subkutan uygulanabilir.

GnRH Agonistleri: GnRHa ilk uygulandığında gonadotropin sekresyonunu artırarak flare up etkisine neden olurlar. 7–14 gün sonrasında ise hipofizer süpresyon başlar ve sonrasında GnRH reseptörlerinde down regülasyon gelişir. KOH uygulamasına GnRHa tedavisi eklenmesi ile folliküler gelişimin stimülasyonunda ve gelişen oositlerin kalitesinde iyileşme; prematur LH pikinin önlenmesi ve siklus iptali oranlarında azalma sağlanmaktadır. Agonist tedavisinin avantajlarının yanında ovaryan kist gelişimi, östrojen azalmasına bağlı semptomlara neden olabilmesi, daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek doz gonadotropin kullanımına neden olabilmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Kullanımdaki GnRH agonistleri; leuprolide, buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin ve triptorelindir. Ayrıca son oosit maturasyonu tetiklemede son zamanlarda GnRH agonistleri kullanılmaktadır.

2.7. Kontrollü Ovaryan Stimülasyon (KOS) Seçenekleri

2.7.1. Doğal siklus

İlk IVF gebeliği uyarılmamış doğal siklustan toplanan oositler ile elde edilmiştir. Ancak doğal siklusta bir oosit ve bir embriyo oluştuğu için siklus başına gebelik elde edilme şansı düşüktür (45).

2.7.2. Klomifen Sitrat

Menstrual siklusa göre 3.gün veya 5.gün başlanan 100 mg klomifen sitrat 5-8 gün kullanılır, normal ovulatuvar kadında 2 veya daha fazla folikül geliştirir. Düşük maliyet, az monitorizasyon gerekliliği yüzünden dost IVF tedavi rejimi gibi görünmektedir.

2.7.3. Klomifen sitrat ve Eksojen Gonadotropin ile Ardışık Tedavi

Beş gün, 100 mg /gün klomifen sitrat tedavisine gonadotropin eklenmesi tek başına klomifen tedavisine göre daha başarılıdır.

2.7.4. Uzun Etkili GnRH Agonistleri ile Yapılan Down Regülasyon Sonrasında Eksojen Gonadotropin Tedavisi (Long Protokoller)

Uzun etkili GnRH agonistlerinin kullanımı hipofizer gonadotropin stimülasyonu ile down regülasyon elde etmek amacıyla ve prematür lüteinizasyonu engellemek amacıyla kullanıma girmiştir. En başta gonadotropinlerde ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörü down regülasyonu ile hipofizer duyarsızlaşma gelişir. FSH ve LH sentezindeki azalma GnRH kullanımı oldukça devam eder. Bir önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanan GnRH analogu ile hipofizer down regülasyon oluşturulur. Overlerin baskılanmasını takiben gonadotropin uyarısı ile folikül gelişimi sağlanır. Prematür lüteinizasyonu ve ovulasyonu engellenir. Erken lüteinizasyon YÜT sikluslarının %20 kadarında henüz oositler toplanmadan siklusların iptal edilmesine neden olabilmektedir (46). GnRHa tedavisi ile olguların ancak %2'sinde erken lüteinizasyon olur. Genellikle adet 21. günü başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu uygulanır. Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm den büyük folikül yoksa, E₂ düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer desensitizasyonun tamamlandığı düşünülür, GnRH analoguna ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. 14 gün analog kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise kullanım

süresi E₂ düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye dek uzatılır. Tedavi sürecinde serum E₂ düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığını göstergesidir. Tedavinin 5-6. gününde ölçülen <100 pg/ml seviyesi dozun yetersiz olduğunu düşündürür, doz artışı gerekebilir. 3 gün aralıklarla E₂ düzeyi (her bir 14 mm boyutundaki folikül için 150-200 pg/ml) ve ultrasonografi ile folikül büyümesi takip edilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane folikül elde etmektir. Son foliküler maturasyon için 5000-10.000 IU hCG i.m uygulaması yapılır. Benzer etki için r-hCG yaklaşık 250 µg dozunda geliştirilmiştir ve şu anda kullanımdadır (47). En iyi gebelik sonuçlarının endometrial kalınlık 8-15 mm ve trilaminar (üç katlı görünüm) oluştuğunda alınmaktadır. hCG günü transvajinal ultrasonografi ile ölçülen kalınlık 6-7 mm altında ise sonuçlar implantasyon sonuçları kötüdür (48). Aşırı endometrial kalınlık (15 mm üzeri) varlığında kötü prognozla ilişkilidir.

2.7.5. Kısa dönem GnRH-a protokolü

Standart kısa protokol, over rezervinin düşük olduğu (poor responder) olgularda yapılır. GnRH analogu (1,0 mg / gün) adet 2-4. günü verilir daha sonra dozu 0.5 mg /gün azaltılır. Gonadotropine adet 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır. Folikül gelişimi takip edilerek hCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir. Mikrodoz flare-up protokolünde ise oral kontraseptif kullanımını takiben kanamanın 3. gününde mikrodoz leuprolid (günde 2 kez 40 µg) tedavisine başlanır ve gonadotropine adet 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır.

Folikül gelişimi takip edilerek hCG uygulama kriterlerine ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilir. Serum FSH değeri artmış, zayıf over cevaplı hastalar için iyi bir protokoldür. Yapılan çalışmalarda kısa ve uzun GnRHa tedavilerinin benzer iptal ve gebelik oranları bildirilmiştir (49). uFSH ve hMG'yi karşılaştıran 2 metaanalizde, uFSH tek başına kullanıldığında over cevabı açısından daha iyi sonuç vermiş ancak GnRHa kullanılan sikluslarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (50). r-FSH ve hMG kullanımları için, GnRHa ile down regulasyon yapılan siklusların karşılaştırmasında, gebelik oranları arasında fark bulunamamıştır (51).

GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up etkileri sonucu over kistleri gelişmesi veya uzun süreli kullanıma bağlı desensitizasyon sonucu over yetmezlik sendromu oluşturmaları, yan etkileridir. GnRH analogu kullanımıyla flare-up

etkisine bağılı bazı hastalarda gelişen folikül kistlerinin varlığını bazı araştırmacılar kötü ovaryan yanıt, azalmış oosit ve embriyo sayısı ile daha düşük IVF başarısı ilişkili olduğunu savunmakta olsa da aksini düşünen çalışmacılar da vardır (52).

2.7.6. GnRH Antagonisti Kullanımı

Önce uyaran sonra inhibe eden GnRH analoglarının aksine GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, hızlıca gonadotropin salgısını inhibe eder.

Agonistlere göre avantajları:

Agonistlere göre tedavi süresi daha kısadır. Kullanımdaki amaç LH pikini engellemek olduğundan foliküler gelişimin geç döneminde (gonadotropin tedavisinin 5-7 günlerinde) kullanılır. Böylece E₂ seviyesi artışı engellenmez (53,54). Agonist tedavisindeki gibi over cevabı uzun süreli baskılanmadığından kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır. Folikül kisti flare etki olmadığı için gelişmez. Aynı zamanda OHSS riski de daha azdır (54).

Klinik kullanım için elde iki tip GnRH antagonisti mevcuttur. Bunlar cetorelix ve ganirelixdir.

2.7.7. Multiple doz GnRH Antagonisti Kullanımı

Gonadotropin tedavisine başlandıktan yaklaşık 5-6 gün sonra en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaştıca, E₂ seviyesi 500 pg/ml üzerinde ise 0.25 mg /gün dozunda ciltaltı enjeksiyonu şeklinde yapılır. 96 saat LH pikini geciktirecek cetorelixin 3.0 mg lık tek enjeksiyon formu, günlük kullanım kadar rahat doz ayarlamasına izin vermez. Foliküler maturasyon, hCG gününe kadar gonadotropin dozuna ek günlük antagonist dozu uygulanarak takip edilir. Antagonist dozu bazı hastalarda LH düzeyinde aşırı baskılanma yaratacağı için tedaviye hMG ile devam edilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır (55). Orta foliküler fazdan (siklusun 5. ya da 6. günü) başlayarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonisti enjeksiyonları yapılır (56). Antagonist verilmesinden sonra ganirelix için 4, cetorelix için 6 saat içinde pituiter supresyon tamamen etkin olup, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 IU/l seviyesine iner (57). Ganirelix ve cetorelixle yapılan çalışmalarda bu etki için 0,25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur (58). GnRH antagonistini önde giden folikül boyutuna göre başlamanın, sabit günde başlamak kadar

etkili olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanıldığını belirten çalışmalar vardır (59).

2.7.8. Tek doz GnRH Antagonisti Kullanımı

Normoovulatuvar kadınlarda tek ve büyük doz antagonistin geç foliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulundu (57). Cetrorelixle 3-5 mg sc doz ile LH artışı 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (60). Buna göre antagonist 8. günde yada over yanıtı hızlı ise daha önce kullanılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci büyük doz ya da günlük 0,25 mg'lık dozlar verilebilir (61). Geç foliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovulasyona kadar olan oosit gelişimini engellemediği görülmüştür (60). GnRH antagonistleri ile GnRHa uzun protokolle karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Foliküler gelişim açısından bakıldığında agonist siklulara göre antagonist siklulara foliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve E₂ seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür (56). Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun ve 3. jenerasyon antagonistlerin klinik toleransının yüksek olması antagonist protokolünün avantajlarıdır. Ayrıca kullanılan eksojen gonadotropin miktarının, OHSS sıklığının ve toplam maliyetin az olması da ek avantajlarıdır.

2.8. Kontrollü over stimülasyon monitörizasyonu

Monitorizasyondaki amaç foliküler gelişimi takip, hCG zamanını tespit etmek ve OHSS gelişmesinden korumak olarak amaçlanır. Yüksek ovaryan yanıtı olanlarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük ovaryan yanıtı olanları saptayarak, tedavilerini ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir.

Seri serum E₂ tayini ve over foliküllerinin transvajinal ultrasonografik değerlendirilmesi ile uyarıya cevap takip edilir (62). Serum E₂ seviyesi takibine ilk olarak stimulusyondan 3-5 gün sonra başlanır. Bu bize verilen dozun yeterli olup olmadığını gösterir. Sonrasında serum E₂ seviyesi takibi ve ultrasonografi ile overler değerlendirilerek alınan yanıtı göre hasta 1-3 gün aralıklarla kontrole çağırılır. Genellikle 7-12 günlük bir uyarı dönemi gerekir. Hedef en az 2 tane 17-18 mm çapta folikül elde etmektir. İdeal olanı birkaç tane de 14-16 mm arasında folikül olmasıdır. Serum E₂ konsantrasyonu foliküllerin olgunluğuna göre değişir (14 mm veya daha büyük follikül başına 200 pg/ml). Endometriyal kalınlığın ve görünümünün YÜT başarısına etkisi henüz tam olarak fikir

birliğine varılamamış olsada belli bir endometriyal kalınlığın altında gebelik çok zordur (63). Ultrasonografide 18 mm boyutunda 3 folikül varlığında, folikül sayısı 15'den az, endometriyum 7-14 mm ve üç çizgi görünümünde ise hCG planlanır (64). Foliküler büyümenin 2 mm/gün olması yeterli dozun ve yanıtın sağlandığını düşündürür (65).

Hedeflenen yanıt ortaya çıktıktan sonra 5000-10000 (IU) hCG verilmelidir. Eş dozda kullanılan saflaştırılmış hCG yaklaşık 250 ug kadardır (66). hCG verilen gün progesteron bakılmasının prognostik yeri hakkında tartışmalı noktalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda progesteron seviyesi 0.9-1.0 ng/mL'den az olduğunda, gebelik oranlarında azalma olduğu gösterilmiş olsa da (67) yapılan diğer çalışmalarda progesteron seviyesi ile gebelik oranları arasında bir bağlantı gözlemlenmemiştir (68).

2.9. Oosit matürasyonu/ovulasyon tetiklemesi

ART dışı sikluslarda spontan LH yükselmesi kendiliğinden gerçekleştiği ve bu olay da ART sikluslarında baskılandığından dolayı ovulasyon tetiklemek için hCG kullanılmıştır. Uzun yarı ömrüyle birlikte, hCG ve LH arasındaki benzerlik, LH reseptörleri ile çapraz reaksiyona olanak sağlayarak oosit matürasyonunu ve ovulasyon indüksiyonunu sağlar. LH'nin yarılanma ömrü 1 ile 5 saat iken, hCG'nin yarılanma ömrü 2,32 gündür (69).

Ovulasyon tipik olarak en azından iki folikülün ortalama çapları 17-18 mm iken (fakat 24 mm den küçük) ve endometriyal kalınlık 8 mm veya daha fazla iken tetiklenir (70).

Son çalışmalarda OHSS riski olan hastalarda, antagonist protokollerde ovulasyon tetiklenmesi amacı ile hCG ye ek olarak GnRH agonistleri kullanılabilir. hCG ve GnRH agonistlerinin ovulasyon indüksiyonu amacıyla birlikte kullanımı dual trigger olarak isimlendirilir. Ayrıca boş folikül sendromu olan hastalarda da ovulasyon induksiyonu amacıyla dual trigger önerilmektedir. Fakat bu önerileri destekleyen yeterli sayıda randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu önerilerin doğrulanması için daha çok prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (71).

2.10. Oosit toplanması

Oosit toplanması (OPU), hCG injeksiyonundan 34-36 saat sonra gerçekleştirilmektedir. Oosit toplanması bir zamanlar laparoskopi ile yapılmış olsada,

intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi ile ultrasonografi eşliğinde oosit toplanması artık standart işlemdir (72).

Oosit toplanması için vajenin steril salin ile birkaç kez yıkanarak hazırlanması uygundur. Mesane sıklıkla verilen intravenöz sıvı nedeniyle doludur ve oosit toplama öncesi mutlaka kalıcı olmayan bir kateter ile boşaltılmalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi (doksisisiklin 100 mg, sefoksitin 2 g) toplamadan 30-60 dakika önce yapılabilir (enfeksiyon oranı %0,3-0,6) (69). Alternatif olarak, oral antibiyotikler (tetrasiklin, doksisisiklin) işlemde hemen sonra başlanabilir. Ancak pelvik enfeksiyon riski artmış olan hastalara (pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyoma) profilaktik intravenöz antibiyotik verilir.

Plastik steril bir kılıf içindeki TVUSG (5-7 MHz) beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile foliküller aspire edilir. Özel olarak planlanmış 16-17 G nolu iğneler her foliküle keskin olarak girer ve foliküler sıvıyı ve oositleri aspire eder. En uygun vakum basıncında (100-200mmHg), folikül duvarları hızlıca kapanır, ama iğne lümenini tıkamazlar. Bazı hekimler özellikle büyük foliküllerde, folikül içine sıvı verip tekrar çekmeyi tercih ederler. Ama avantajı gösterilmediği gibi hem işlem zamanını, hem de analjezik ihtiyacını artırır (73,74).

Oosit toplanması sırasında çok çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. İğne yerinden olan vajinal kanama %8 oranında sık görülür. Tedavi olarak genellikle sıkı bir şekilde kanama bölgesine bastırmak yeterlidir. Nadiren cerrahi işlem gerekebilir (75). Uterus, over veya iliak damarlardan olan kanama, hematoma, enfeksiyon, pelvik abse ve bağırsak hasarı oluşabilecek diğer komplikasyonlardır. Kanamalarda tamponlama genellikle etkili olmaktadır. Ama cerrahi işlemde gerekebilir. Enfeksiyonlar antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırırlar. Ama endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir. Ancak pelvik abse olgularında ultrasonografik abse drenajı veya laparotomi gerekebilir.

2.10.1. Empty follicul syndrome

Boş folikül sendromu yeterli foliküler gelişmeye rağmen aspire edilen foliküllerden oosit elde edilememesi durumudur. Siklusların yaklaşık % 0,5-2 kadarında mevcuttur. hCG enjeksiyonunun yapılmadığını veya etkisiz olduğunu göstermektedir. Böyle bir durumda hCG enjeksiyonunun doğru zamanda yapıp yapılmadığı sorgulanmalıdır. Bazen hCG enjeksiyon saatinden önce yapılan aspirasyonlarda da karşılaşılabılır. Tek overden oosit

çıkması halinde siklusu kurtarmak için hCG dozu tekrar edilerek 36 saat sonra diğer overdeki foliküller aspire edilebilir (76).

2.11. Fertilizasyon

Erkek faktörü veya düşük fertilizasyon ihtimali mevcut ise konvansiyonel IVF’de mikroinseminasyon veya ICSI ile fertilizasyon sağlanabilir. Erkek faktörü infertilitesi olan YÜT uygulanan çiftlerinin yaklaşık %80 kadarına ICSI yapılmıştır (30). Oosit toplanmasından hemen önce veya sonra masturbasyon ile semen örneği alınmalıdır. Sperm hazırlamak için en çok kullanılan iki yöntem ‘yüzme’ (swim up) ve ‘döndürerek yoğunluklarına göre ayırma’ (density gradient centrifugation) dır. Her iki yöntem de inseminasyon için yüksek hızdaki hareketli spermleri seçer. Ancak ikinci yöntem, şekil olarakta normal olanları daha iyi ayırır. Semen sonuçları anormal olduğunda döndürerek yoğunluklarına göre ayırma yöntemi daha çok önerilir (77). Ayrılan spermler daha sonra kapasitasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren medyumda 0,5-4,0 saat bekletilir.

Genelde oosit başına 50-100 bin hareketli sperm, 37C°’de, % 5’lik karbondioksitli, % 98’lik nemli ortamda, 12-18 saat kadar bekletilir. Sperm penetrasyonu aynı zamanda ikinci mayotik bölünmeyi uyararak, kromatidlerin oosit ve ikinci polar cisimcik arasında dağılmasını sağlar. Fertilizasyon aşaması yaklaşık 24 saat gerektirir ve ilk mitotik bölünmeyle birlikte sona erer (klivaj). Normalde fertilize olmuş bir oositte 2 ayrı pronukleus görülür. Bir tanesi oositte bir tanesi spermden gelir. Perivitellin boşlukta 2 tane polar cisimcik vardır. Hücre sayısı, sitoplazmik fragmantasyon, blastomerlerin şekli ve simetrisi gibi kriterler kullanılarak embriyo kaliteleri değerlendirilip, derecelendirilir. Konvansiyonel IVF tekniği, tipik olarak % 50-70 arasında fertilizasyon oranına sahiptir.

2.12. Sperm elde etme teknikleri

Ejakulat olmadığında (aspermi), nadir sperm varlığında veya hiç olmadığında (azospermi) fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermlere ulaşmak için bazı yöntemler mevcuttur. Sperm toplama tekniği [açık ya da perkütan (deriden açılmış bir delikten gerçekleştirilen cerrahi müdahale)] ya da spermin elde edildiği bölgeye göre (testiküler, epididimal) isimlendirilir. Her ne kadar genel görüş olarak spermin dölleyebilme yeteneğine ulaşabilmesi için erkek genital sistemden geçmesi gerektiği düşünülse de epididimal veya testiküler spermle yapılan ICSI başarı açısından farklılık bulunmaması tam tersini düşündürmektedir. Ayrıca şiddetli sperm olanlarda ICSI öncesi genetik

değerlendirme yapılması göz önünde bulundurulmalıdır. Sık kullanılan sperm yöntemlerinden bahsedecek olursak; TESE obstruktif olmayan azospermilerde ve epididimal sperm aspirasyon tekniğinin yetersiz kaldığı veya uygulanmadığı durumlarda kullanılabilir bir yöntemdir. PESA ve TESA daha çok normal spermatogenezli ve obstruktif azospermilerde kullanılan diğer iki yöntemdir.

2.13. İntrasitoplasmik sperm injeksiyonu (ICSI)

ICSI yönteminde, spermelerin zona pellusidayı geçme zorunluluğunu ortadan kaldırmak için geliştirilmiş bir tekniktir. İlk önce bir injeksiyon pipetiyle seçilmiş tek bir sperm kuyruğuna basılarak hareket etmemesi sağlanır. Daha sonra pipete çekilir. Oositin polar cisimciği saat 6 ve 12'ye gelecek şekilde sabitlenir ve oosite saat 3 hizasında girilir. Pipet zonayı ve oolemmayı geçerek spermi direkt olarak ooplazmaya yerleştirir. ICSI'de akrozom reaksiyonu oluşmasına gerek yoktur.

Endikasyonları;

- Erkek faktörü infertilitesinde
- Cerrahi olarak sperm elde edildiği durumlar (olgun sperm sayısı daha az olacağından)
- PGT planlanan durumlarda (konvensiyonel inseminasyonda poliremaz zincirleme tepkimesi (PCR) sonucunu etkileyebilecek şekilde zonaya fazladan sperm tutunabilir)
- Daha önce IVF başarısızlığı olanlarda ya da fertilizasyon sağlanamayanlarda uygulanabilir.

ICSI'nin beraberinde getirdiği olası riskler ise;

- Doğal seçim engellendiğinden dolayı defektli bir spermatozoa injekte edilebilir.
- İnjesiyon sırasında oosite mayotik band hasarı meydana gelebilir.

2.14. Embriyo Transferi

Embriyolar her ne kadar zigottan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilse de sıklıkla 2. veya 3. gün (6-8 hücreli) grade 1-2 embriyoların transferi tercih edilir. İleri dönemdeki embriyo (blastokist) transferinin amacı implantasyon oranlarını arttırmak ve daha iyi gelişen, viable olan embriyoların seçilebilmesi içindir. Eğer 2. gün embriyo transferi yapılmayacak ise sonraki evre için hazırlanmış özel mediyumlara aktararak inkübatörde embriyoların gelişimleri takip edilir. 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 mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Deneme transferinin önceden yapılması, yumuşak kataterlerin seçilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Uterin kontraksiyonları önlemek için embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm altına bırakılır (78).

Transfer sonrası 12. günde kanda β -hCG ölçümü yapılır. Pozitif ise 2 gün sonra sağlıklı katlanarak artışı takip edilir, 15 gün içerisinde gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır.

2.15. YÜT gebelik riskleri ve OHSS

YÜT gebeliklerinde çoğul gebelik riski, ektopik gebelik riski ve OHSS riski vardır. OHSS, hem iatrojenik hem de sadece infertilite tedavisinde stimülasyona spesifik bir komplikasyondur. Ekzojen gonadotropinlerle yapılan ovaryan stimülasyona overlerin aşırı cevap vermesidir. OHSS gelişim riski E_2 seviyesinin hızla artışı, 2500 pg/mL düzeylerini aşması, 10-14 mm üzerinde folikül sayısının fazlalığıyla artmaktadır. OHSS kapiller permeabilite artması nedeni ile intravasküler alandan ekstravasküler alana proteinden zengin sıvının kaçmasıyla periton ve plevrada sıvı artışı, ödem, hiperkonsantrasyon, hipovolemi, anüri, hipotansiyon ve Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) gelişebilmektedir. Patofizyolojide ovulasyon indüksiyonu sonrası çok sayıdaki folikül ve korpus luteumdan salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) suçlanmaktadır (79). ART sonucu hafif OHSS %33 oranında, orta ve şiddetli OHSS %3,1-8 oranında görülmektedir (80). Abdominal dolgunluk, abdominal ağrı, mide bulantısı, kusma, ishal ve nefes darlığı semptomları ile kendini gösterir. İki önemli faktör OHSS'nin gelişiminde önemli rol oynar. Yüksek dozlarda gonadotropin kullanımına bağlı serum E_2 seviyesi hızla yükseldikçe, gelişen folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı arttıkça OHSS riski de artar (81). OHSS riski, oositlerin olgunlaşmasını sağlamak amacı ile veya luteal desteği devam ettirmek için yüksek veya tekrarlayan dozlarda hCG verilmesi durumunda da artar (82). Gebelik, kısmen çoğul gebelikler, OHSS süresini ve şiddetini artıran bir faktördür.

Hızla yükselen serum E_2 konsantrasyonunda gonadotropin uyarımını kesip, hCG injeksiyonunu serum E_2 seviyeleri plato ya da düşüş gösterinceye kadar geciktirmek suretiyle OHSS riski azaltılabilir (83). Bu işleme hCG ertelemesi (coasting) denir. Bu işlem çok uzatılmadıkça (3 günden fazla) YÜT sonuçlarının etkilenmediği iddia edilmektedir (84).

OHSS riskini azaltmak için hCG dozlarını azaltmak düşünülebilir. Siklus ortasında hCG veya GnRHa'i uygulamasından bağımsız olarak luteal faz desteği için hCG yerine progesteron verilmesi OHSS riskini azaltabilir (85).

OHSS semptomları şiddetlenen ve embriyo transfer tarihi yaklaşarlarda, semptomlar tedavi edilinceye kadar tüm embriyoların dondurulması planlanabilir. Her ne kadar taze siklulara göre donma ve çözme sikluslarında gebelik oranları daha düşük olsa da, şiddetli bir hastalık tehlikesi varlığında bu göz ardı edilebilir. Ancak OHSS olgularında en iyi embriyolar donduruldukları için siklus başına gebelik oranlarının çok da değişmediği iddia edilmektedir (85).

İntravenöz albümin ile yapılan profilaktik tedavi (20-50g) yüksek riskli hastalarda oosit toplama sırasında uygulanabilir (86). Beş randomize çalışmayı içeren bir meta analizde profilaktik albümin tedavisinin OHSS riskini azalttığı gözlenmiştir (87).

Son çalışmalarda ovulasyon indüksiyonu amacıyla dual trigger uygulamanın OHSS riskini azalttığı gözlenmiştir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın yapılacağı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Etik kurul onay numarası: 2016/186). Çalışma için Nisan 2014-Mart 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı Tüp Bebek Merkezine başvuran ve standart kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) ve dual trigger ile final maturasyonu sağlanan ve ardından ICSI prosedürü uygulanan tüm hastaların tıbbi dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma grubu OHSS riski nedeniyle dual trigger ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalardan oluşturulurken, kontrol grubu ise yaş, VKI ve elde edilen oosit sayıları açısından eşleştirilmiş standart trigger (10000 IU uhCG veya 500µgr rhCG ile) uygulanan hastalardan oluşturulmuştur.

Hastaların yaşları, infertilite süreleri, boy, ağırlık ve VKI, adetin üçüncü günü FSH, E₂, LH seviyeleri, toplam FSH stimülasyon süreleri ve toplam rFSH dozları, elde edilen folikül sayıları, hCG uygulama günündeki E₂ seviyeleri, hCG günü bakılan endometriyal kalınlıkları, total oosit sayıları, MII oosit sayıları, fertilize oosit sayıları, toplam elde edilen embriyo sayıları, transfer edilen embriyo sayıları, β-hCG pozitifliği, klinik gebelik varlığı, eve giden bebek (canlı doğum) sayılarına ait bilgiler taranmıştır. Klinik gebelik uterus içinde en az bir kez TVUSG ile gebelik kesesinin (fetal kardiyak aktivite varlığından bağımsız olarak) gösterilmesi olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada tüm hastalara GnRH antagonisti protokolü uygulanmıştır. GnRH antagonist protokolü için klinikte eş etkinlik ve potansiyele sahip olan cetoreliks veya ganireliks adlı iki GnRH antagonisti kullanılmıştır. GnRH antagonistleri sabit olarak menstruel siklusun 6. gününde uygulanmaya başlanmıştır. Tedavi, hCG gününe kadar devam ettirilmiştir. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E₂, FSH seviyesine, antral folikül sayısına ve varsa daha önceki ovülasyon indüksiyonu yanıtına bakılarak belirlenmiştir (150 IU/gün). Belirlenen doz ve ilacın kullanılması hastaya tarif edilerek düzenli kullanım her kontrolde teyid edilmiştir. Hastaları her gün aynı saatte altı gün uyguladıktan sonra folikül gelişimi, serum E₂ seviyesi belirlenmek üzere kontrole çağırılmıştır. Hastanın yanıtına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlanmış ya da aynı dozda idame ettirilmiştir. Seri USG kontrolleri ve serum E₂ kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az iki-üç folikül gelişen hastalarda oosit toplama işlemi planlanmıştır. İntramusküler uhCG veya rhCG gece

21:00-24:00 saatleri arasında uygulanmıştır. Standart trigger uygulaması üriner veya rekombinant hCG (Ovitrelle®, Merck Inc., İstanbul, TR, 250 µg veya Pregnyl®, Merck Sharp&Dohme Inc, İstanbul,TR, 10000IU) GnRH agonisti(tripterolin asetat- Gonapeptyl®, Ferring Inc, İstanbul, TR, 0.1mg/ml) ile gerçekleştirilirken dual-trigger ise hCG+GnRHa üriner veya rekombinant hCG (Ovitrelle®, Merck Inc, İstanbul, TR, 250 µg veya Pregnyl®, Merck Sharp & Dohme Inc., İstanbul, TR, 10000 IU)'lerden bir tanesi ve (tripterolin asetat- Gonapeptyl®, Ferring Inc., İstanbul, TR, 0.1mg/ml)'lerden bir tanesi birlikte kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 34-36 saat sonrasında OPU planlamak üzere uygulanmıştır. Oositler gelişimine göre GV, MI, MII olarak sınıflandırılmıştır. MII oositler ICSI için hazırlanmıştır. ICSI için hazırlanan oositler aynı medyumda 30-60 dakika 37°C ve %5 CO₂ içeren ortamda inkübasyona bırakılmıştır. Bu arada erkek eşten alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürülmüştür. Erkek eşler 2-6 günlük cinsel perhizden sonra mastürbasyon yaparak semen vermişlerdir.

Embriyo sınıflaması David K. Gardner'e göre değerlendirilmiştir (88).

Grade 1 embriyo: Bu embriyolar eşit büyüklükte, simetrik blastomerlere sahiptirler, fragmantasyon içermezler.

Grade 2 embriyo: Eşit büyüklükte olmayan blastomer içermekle birlikte az miktarda (<%10) fragmantasyon içerirler.

Grade 3 embriyo: Blastomerleri eşit olmayıp fragmantasyonları fazladır (%10-50).

Grade 4 embriyo: Blastomerleri eşit değildir ve fragmantasyonları %50'den fazladır

Hastalarda eğer mevcutsa Grade 1 embriyolar kullanılmıştır. Oosit toplanmasından itibaren ikinci veya üçüncü gün ET uygulanmıştır. Embriyo transferi transabdominal ultrasonografi rehberliğinde uygulanmıştır. Transferin süresi, zamanı, güçlüğü ve verilen embriyo sayısı ve transfer edilen grade 1 embriyo sayısı kaydedilmiştir. Transferden sonra hasta 60 dakika dinlendirilmiştir. OPU tarihinden 15 gün sonra β-hCG değerlendirilmiştir. Hastalara luteal faz desteği vajinal yolla mikronize progesteron (Progestan®kapsül, Koçak Inc, İstanbul, TR, 200 mg) ile uygulanmıştır. Luteal faz desteğine oosit toplandığı günün ertesi günü başlanmıştır. β-hCG sonucuna göre devam ettirilmiştir. β-hCG negatif ise tedavi kesilmiştir. β-hCG pozitif ise progesteron desteğine 10. gebelik haftasına kadar devam edilmiştir. Gebelik elde edilen hastalar son adet tarihine göre 7. haftada TVUSG ile fetal pol ve kalp atımı değerlendirilmesi için davet edilmiştir.

4. BULGULAR

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak sunuldu. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki kare analizi ve Fisher'in Kesin Ki kare analizi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Çalışmamız Nisan 2014-Mart 2017 tarihleri arasında (ICSI/IVF) prosedürü uygulanan tüm hastaların tıbbi dosyaları retrospektif olarak taranıp seçilen 120 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışma grubu OHSS riski nedeniyle dual trigger ile ovulasyon indüksiyonu yapılan 40 hastadan oluşturulurken, kontrol grubu ise VKI, yaş (20-40) ve elde edilen oosit sayıları (5-20) açısından eşleştirilmiş standart trigger uygulanan 80 hastadan oluşturuldu.

Tablo 4.1. Dual Trigger Grubunun ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri

	DUAL TRİGGER	TEK TRİGGER	P
KADIN YAŞI	30,40 ± 4,5	30,20 ± 4,03	0,52
ERKEK YAŞI	34, 05 ± 4,3	33,7 ± 4,3	<0,001
KİLO	64,0 (58, 25-72,5)	63,0 (57, 0-71,0)	0,35
BOY	160 (155-164)	159 (155-163)	0,44
VKI	25,05 (23,1-28,6)	24,9 (23, 1-27,5)	0,54
EVLİLİK SÜRESİ	7 (4-9)	7 (4-9)	0,61
İNFERTİLİTE SÜRESİ	6 (3,5-8)	6 (3-8)	0,79
SİGARA İÇEN KADIN SAYISI	6 (%15)	10 (%12,5)	0,78
SİGARA İÇMEYEN KADIN SAYISI	34 (%85)	70 (%87,5)	0,71
ÖNCEKİ GEBELİK VARLIĞI	9 (%22,5)	19 (%24)	0,88
ÖNCEDEN GEBELİĞİ OLMAYAN	31 (%77,5)	61 (%76)	
ÖNCEDEN PARİTESİ OLAN	3 (%7,5)	3 (%3,75)	0,39
ÖNCEDEN PARİTESİ OLMAYAN	37 (%92,5)	77 (%96,25)	
ÖNCEDEN YAŞAYANI OLAN	1 (%2,5)	1 (%1,25)	1
ÖNCEDEN YAŞAYANI OLMAYAN	39 (%97,5)	79 (%98,75)	
ÖNCEDEN ABORTUS ÖYKÜSÜ OLAN	6 (%15)	16 (%20)	0,51
ÖNCEDEN ABORTUS ÖYKÜSÜ OLMAYAN	34 (%85)	64 (%80)	
DAHA ÖNCEDEN IVF TEDAVİSİ GÖREN	18 (%45)	34 (%42, 5)	0,79
DAHA ÖNCEDEN IVF TEDAVİSİ GÖREN	22 (%55)	46 (%57, 5)	

Hasta grupları kendi aralarında demografik veriler açısından tablo 4.1. de karşılaştırılmıştır. Kadın yaşı dual trigger uygulanan vaka grubunda $30,40 \pm 4,5$ kontrol grubunda ise $30,20 \pm 4,03$ olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,52$). Erkek yaşı dual trigger uygulanan vaka grubunda $34,05 \pm 4,3$ kontrol grubunda ise $33,7 \pm 4,3$ olarak saptanmış olup dual trigger uygulanan vaka grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=<0, 001$). VKI; dual trigger uygulanan vaka grubunda 25,05 (23,1-28,6) iken, kontrol grubunda 24,9 (23,1-27,5) saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,54$). İnfertilite süresi, dual trigger uygulanan grupta ortalama 6 yıl olarak saptanmış, tek trigger uygulanan grupta da 6 yıl olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında infertilite süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,79$). Daha önce yaşayan çocuğu olan hasta sayısı dual trigger uygulanan hasta grubunda 1 olarak saptanmış, kontrol grubunda da 1 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında daha önce yaşayan çocuk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=1$). Dual trigger uygulanan hasta grubunda abortus öyküsü olan hasta sayısı 6 (%15) abortus öyküsü olmayan hasta sayısı; 34 (%85), kontrol grubunda ise abortus öyküsü olan hasta sayısı; 16 (%20) ,abortus öyküsü olmayan hasta sayısı; 64 (%80) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında daha önce abortus öyküsü olan hasta sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,51$). Daha önceden gebeliği olan hasta sayısı dual trigger uygulanan hasta grubunda; hasta sayısı 9 (%22,5) olarak tespit edilmiş, kontrol grubunda ise daha önceden gebeliği olan hasta sayısı 19 (%24) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında daha önceden gebeliği olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,88$). Mevcut hasta grupları arasında sigara içen kadın sayısı, daha önceden paritesi olan hasta sayısı ve daha önceden IVF tedavisi gören hasta sayısı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,79$, $p=0,78$, $p=0,39$, $p=0,79$) .

Tablo 4.2. Dual Trigger Grubu ve Kontrol Grubunun Bazal Hormon Düzeyleri

	DUAL TRİGGER	TEK TRİGGER	P
FSH (IU/L)	5,3 (4,8-6,6)	6,85 (5,77-7,95)	<0,001
LH (IU/L)	5,5 (4, 03-7,43)	5,1 (3,87-6,5)	0,40
E2 (pg/ml)	45,5 (36, 4-54,6)	46,6 (33,2-63,5)	0,14
PROLAKTİN(ng/ml)	13,5 (10, 5-18,1)	14,6 (10,3-18,7)	0,60
TSH (mIU/L)	1,5 (0,98-18,7)	1,66 (1,1-2,45)	0,67

Hasta grupları kendi araların hormon düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. FSH düzeyi dual trigger uygulanan vaka grubunda; 5,3 (4,8-6,6), kontrol grubunda; 6,85 (5,77-7,95) olarak saptandı. kontrol grubu FSH düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). LH, E₂, Prolaktin, TSH düzeyleri arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,40$, $p=0,14$, $p=0,60$, $p=0,67$).

Tablo 4.3. Dual Trigger Grubunun ve Kontrol Grubunun İnfertilite Nedenleri

	DUAL TRİGGER	TEK TRİGGER	P
İNFERTİLİTE NEDENİ	ERKEK FAKTÖR 18 (%45) AÇIKLANAMAYAN 21 (%52,5) KADIN FAKTÖRÜ 1 (%2,5)	ERKEK FAKTÖR 38 (%47,5) AÇIKLANAMAYAN 38 (%47,5) KADIN FAKTÖRÜ 4 (%5)	0,75

Tablo 4.3 de hastaları infertilite tipleri açısından karşılaştırılmıştır. Dual trigger uygulanan vaka grubunda infertilite nedenlerinden erkek faktör infertilitesi; 18 (%45), açıklanamayan infertilite; 21 (52,5), kadın faktörü ise 1 (%2,5) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise erkek faktör; 38 (%47,5), açıklanamayan infertilite; 38 (%47,5), kadın faktörü; 4 (%5) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,75$).

Tablo 4.4. Dual Trigger Grubu ve Kontrol Grubunun Ovaryan Stimülasyonlarının Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	DUAL TRİGGER	TEK TRİGGER	P
hCG GÜNÜ E₂ DÜZEYİ (pg/ml)	2687 (1586-4092)	2142 (1299-2782)	0,04
KULLANILAN GONADOTROPİNLERİN TOPLAMI (IU)	1650 (1275-1950)	1687,5 (1322-2475)	0,11
İNDÜKSİYON SÜRESİ(gün)	9 (9-11)	9 (8-10)	0,07
hCG GÜNÜ ENDOMETRİUM KALINLIĞI(mm)	10,7 (9,8-12)	10,8 (9,1-10,1)	0,51
D3 ANTRAL FOLİKÜL SAYISI	21 (15-24)	14 (10-21)	<0,001
COASTING UYGULANAN	2 (%5)	4 (%5)	1
UYGULANMAYAN	38 (%95)	76 (%95)	
hCG GÜNÜ 14 VE ÜZERİ FOLİKÜL SAYISI	11 (9-13)	8 (6-10)	<0,001
hCG DOZU	uhCG+GnRHa: 24 (%60) rhCG+ GnRHa:16 (%40)	uhCG: 53 (%61) rhCG:34 (%39)	0,92
rFSH	20 (%50)	31 (%38,75)	0,02
rFSH+hMG	20 (%50)	49 (%61,25)	

Tablo 4.4'te hCG günü E₂ düzeyi dual trigger uygulanan vaka grubunda 2687 (1586-4092) olarak saptanmış olup, kontrol grubunda ise 2142 (1299-2782) olarak saptanmıştır. hCG günü E₂ düzeyi dual trigger uygulanan vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kullanılan gonadotropin sayısında ise dual trigger uygulanan

vaka grubunda 1650 (1275-1950) saptanmış, kontrol grubunda ise 1687,5 (1322-2475) olarak saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında kullanılan toplam gonadotropin açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,11$). Antral folikül sayısı OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan vaka grubunda 21 (15-24) adet olarak saptanmış olup, kontrol grubunda ise 14 (10-21) adet olarak saptanmıştır. Antral folikül sayısı OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan vaka grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). hCG günü 14 ve üzeri folikül sayısı OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan vaka grubunda 11 (9-13), kontrol grubunda ise 8 (6-10) olarak saptanmıştır. hCG günü 14 ve üzeri folikül sayısı OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.5. Dual Trigger Grubu ve Kontrol Grubunun Elde Edilen Oosit Sayılarının ve Embriyo Sayılarının Karşılaştırılması

	DUAL TRİGGER	TEK TRİGGER	P
OOSİT SAYISI	13 (10-16)	10 (7-12)	0,001
MII OOSİT SAYISI	9 (7-12)	7 (5.0-9,75)	<0,001
GV OOSİT SAPTANAN	31 (%77,5)	56 (%70)	0,39
SAPTANMAYAN	9 (22,5)	24 (%30)	
MI OOSİT SAPTANAN	5 (%12,5)	20 (%25)	0,25
SAPTANMAYAN	35 (87,5)	60 (%75)	
BOŞ OOSİT SAPTANAN	14 (%35)	20 (%25)	0,25
SAPTANMAYAN	26 (%65)	60 (%75)	
DEJENERE OOSİT SAPTANAN	10 (%25)	17 (%21)	0,64
SAPTANMAYAN	30 (%75)	63 (%79)	
İKİNCİ GÜN GELİŞEN EMBRİYO SAYISI	5 (4-7)	4 (2-5)	0,008
ÜÇÜNCÜ GÜN EMBRİYO SAYISI	5 (3-6,7)	4 (3-5)	0,07
EMBRİYO TRANSFERİ YAPILAN	37 (%92,5)	78 (%97,5)	0,33
YAPILMAYAN	3 (7,5)	2 (%2,5)	
TRANSFER GÜNÜ			0,33
2. GÜN	9 (%24,3)	18 (%23)	
3. GÜN	21 (56,7)	46 (%59)	
5. GÜN	7 (%19)	14 (%18)	
1 EMBRİYO TRANSFER EDİLEN	26 (%70)	59 (%76)	0,54
2 EMBRİYO TRANSFER EDİLEN	11 (%30)	19 (%24)	

Tablo 4.5'te oosit sayısı, OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubunda; 13 (10-16) olarak saptanmış olup, kontrol grubunda ise 10 (7-12) olarak saptanmıştır. OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubundaki oosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). MII oosit sayısı dual trigger uygulanan hasta grubunda 9 (7-12) olarak tespit edilmiş, kontrol grubunda ise MII oosit sayısı (5.0-9,75) olarak saptanmıştır. Dual trigger uygulanan hasta grubundaki oosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). İkinci gün gelişen embriyo sayısı dual trigger uygulanan hasta grubunda 5 (4-7) saptanmış olup, kontrol grubunda ise 4 (2-5) olarak saptanmıştır. OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubundaki ikinci gün gelişen embriyo sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,008$). Embriyo transferi yapılan ve yapılmayan hasta sayısı, GV oosit olan ve olmayan hasta sayısı, MI oosit saptanan ve saptanmayan hasta sayısı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.33$, $p=0.39$, $p=0.25$).

Tablo 4.6. Dual Trigger Grubu ve Kontrol Grubunun Elde Edilen Gebelik ve Doğum Sonuçlarının Karşılaştırılması

	DUAL TRİGGER	TEK TRİGGER	P
GEBELİK			
VAR	18 (%45)	26 (%32,5)	0,18
YOK	22 (%55)	54 (%67,5)	
KLİNİK GEBELİK			
OLAN	13 (%42. 5)	22(%27.5)	0,57
OLMAYAN	27 (%57.5)	58(%77.5)	
BİYOKİMYASAL			
ABORTUS OLUŞAN	4 (%10)	4 (%5)	0,43
OLUŞMAYAN	36 (%90)	76 (%95)	
DOĞUM YAPAN	11(%27.5)	19(%23,75)	0,65
YAPMAYAN	29(%77.5)	61(%77,25)	

Tablo 4.6’da OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubunda elde edilen gebelik sayısı; 18 (%45) gebelik elde edilemeyen hasta sayısı;22 (%55), kontrol grubunda ise gebelik elde edilen hasta sayısı 26 (%32,5), gebelik elde edilemeyen hasta sayısı;54 (%67,5) olarak saptanmış, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,18). OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubunda oluşan biyokimyasal gebelik sayısı; 4 (%10), biyokimyasal gebelik oluşmayan hasta sayısı 36 (%90), kontrol grubunda oluşan biyokimyasal gebelik sayısı 4 (%5), biyokimyasal gebelik oluşmayan hasta sayısı 76 (%95) olarak saptanmış, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,43). OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubunda elde edilen klinik gebelik sayısı 13 (%42.5), klinik gebelik

olmayanların sayısı: 27 (%57.5), kontrol grubunda klinik gebelik sayısı 22 (%27,5), kontrol grubunda klinik gebelik olmayanların sayısı 58 (%77,5) olarak saptanmış, her iki grup arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,57$). OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hasta grubunda doğum yapan hasta sayısı; 11 (%27,5), doğum yapmayan hasta sayısı; 29 (%77,5) olarak saptanmıştır. Standart trigger uygulanan grupta doğum yapan hasta sayısı 19 (%23,75) saptanmış olup, doğum yapmayan hasta sayısı 61 (%76,25) olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında doğum yapan hasta sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,65$).



5. TARTIŞMA

GnRHa ile birlikte ovaryan stimülasyon ve hCG ile tetikleme IVF ve ICSI için standart prosedürlerdir. Son zamanlarda GnRH antagonist protokolleri daha popüler hale gelmiştir. Son oosit matürasyonu öncesi tetikleme için hCG yerine GnRHa kullanılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. IVF sikluslarında "dual trigger" kavramı, GnRHa ve düşük dozda hCG'nin birlikte kullanımını içerir (89). GnRHa ve hCG'nin birlikte kullanıldığı hastalarda elde edilen oosit sayısının daha yüksek olduğu gösteren çalışmalar olsa da bu konuda yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları normal yanıtı GnRH antagonist siklusu uygulanan OHSS riski bulunan hastalarda GnRHa ile birlikte yapılan dual triggerin standart doz hCG ile yapılan trigger'e göre elde edilen oosit sayısı, elde edilen kaliteli oosit sayısı ve elde edilen embriyo sayısı açısından sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Spontan sikluslarda FSH ve LH midsiklus dönemde pik yapmaktadır. Nihai oosit matürasyonu için tetikleyici olarak hCG kullanılanlarda, FSH ve LH konsantrasyonları artmamakla birlikte oosit matürasyonu tamamıyla hCG'nin LH aktivitesine bağlıdır. Diğer yandan nihai oosit matürasyonu için GnRHa ile tetikleme gonadotropinlerin doğal salınımını taklit eder. Bu strateji hem FSH hem LH'da 'flare-up' oluşmasını başlatır. Bu çalışmada dual tetikleyici grupta elde edildiği izlenen anlamlı oranda yüksek oosit sayısı, dual tetikleyici prosedürde izlenen hormonal mekanizmanın doğal gonadotropin salınımına daha uygun olması ile açıklanabilir. Çalışmamızın aksine Schachter ve ark. GnRH antagonist sikluslarında tetikleyici olarak hCG ve hCG birlikte GnRHa (triptorelin) uygulanan hastaları karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmalarında çalışma ve kontrol grubu arasında bazal FSH, hCG gününde pik serum E₂ düzeyleri ve elde edilen oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (90). Deccler ve ark. 'nın ICSI uygulanan hastalarda farklı trigger uygulamalarının etkisini araştırdıkları 120 hastada yaptığı prospektif randomize çalışmalarında, dual trigger uygulamasının kaliteli embriyo elde edilmesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (91). Nan Ding ve arkadaşlarının 527 hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü çalışmada elde edilen oosit sayısı çalışmamızın aksine dual tetikleyici gruptaki oosit sayısı tek tetikleyici gruba göre daha az elde edilmiştir (92). Seval ve arkadaşlarının 156 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, IVF yapılan antagonist siklusta, oosit maturasyonu için dual trigger uygulamanın, grade-a embriyo sayısını ve matür oosit sayısını artırdığını bildirmişlerdir (93). Fanchin ve arkadaşları hCG ve GnRHa'nin

tetikleme kombinasyonu, embriyo morfolojisi üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu için, bu strateji için nihai oosit olgunlaşması için, yani tekrarlayan zayıf embriyo morfolojisi olan hastalarda, bir fırsat olabilir diye düşünülmüştür, bu düşüncenin doğru olup olmadığının araştırılması için geniş gruplarda çalışılması gerekmektedir diye belirtmişlerdir (94).

Bu çalışmada normal yanıtı GnRH antagonist siklusu uygulanan OHSS riski olan hastalarda GnRHa ile birlikte yapılan dual triggerin standart doz hCG ile yapılan trigger'e göre elde edilen embriyo sayısı açısından sonuçları iyileştirdiğini gösterse de çalışma ve kontrol grubunda gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızın aksine Schachter ve ark. GnRH antagonist sikluslarında hCG uygulaması ile birlikte triptorelin (0.2 mg) uygulanmasının tamamlanmış sikluslardaki devam eden gebelik oranlarını belirgin şekilde arttırdığını; bununla birlikte başlatılan tüm sikluslarda bu etkinin görülmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bu etkinin endometrial GnRH reseptör etkisi ile gerçekleştirdiğini öne sürmüşlerdir (90). Lin ve ark. 376 hastada yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında dual triggerin normal yanıtı GnRH antagonist siklusu alan hastalarda standart hCG uygulamasına göre gebelik sonuçlarına etkisini araştırmış, çalışmamızın aksine dual trigger uygulanan hastalarda implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (95). Dual trigger uygulamasında farklı gebelik sonuçlarının bulunması çalışmamızda dual trigger uygulamasının sadece OHSS riski olan hastalara uygulanmış olmasına bağlanabilir. Deccler ve ark. 'nın ICSI uygulanan hastalarda farklı trigger uygulamalarının etkisini araştırdıkları 120 hastada yaptığı prospektif randomize çalışmalarında, dual trigger uygulamasının kaliteli embriyo elde edilmesi ile ilişkili olduğunu göstermekle beraber klinik gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir (91). Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Griffin ve ark. yaptıkları retrospektif kohort çalışmada pik $E_2 < 4000 \text{ pg/ml}$ değeri olan ve OHSS gelişme riski olan hastalarda GnRHa tetikleme sonrası gebe ve canlı doğum oranlarını artırmak için etkili bir strateji ortaya koymuştur. GnRHa ve düşük doz hCG ile oosit maturasyonu için dual trigger uygulanan hastaların, tek başına oosit maturasyonu için GnRHa uygulanan hastalara kıyasla; implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranının (OHSS riskini arttırmadan) anlamlı bir şekilde iyileştirme sağladığını raporlanmıştır (96). Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da dual trigger uygulanan grup OHSS riski taşıyan hastalardan oluşturulmuştur. Fakat sonuç olarak

Griffin ve ark. bizim çalışmamızdan farklı olarak dual trigger uygulanan grupta klinik gebelik ve doğum oranlarında anlamlı olarak yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırmak ve yorumlamak için daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Shapiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GnRHa ve düşük doz hCG ile oosit maturasyonu için dual trigger uygulanan hastalarda, yoğun luteal destek almayan, oosit maturasyonu için tek başına GnRHa ile tetiklenen hastalara ile karşılaştırıldığında (% 57,7'ye karşı % 25,3 $p < 0.001$) gebelik oranları daha yüksek seyretmektedir (97). Nan Ding ve arkadaşlarının 527 hasta üzerinde yaptığı randomize kontrollü çalışmada elde edilen gebelik sonuçlarının, dual trigger hasta grubunun tek tetikleyici hasta grubuna göre çalışmamızın aksine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu belirtilmiştir (92). Seval ve arkadaşlarının 156 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, IVF yapılan antagonist siklusta, oosit maturasyonu için dual trigger uygulamak, gebelik oranlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileştirdiğini bildirmiştir (93). Bizim çalışmamızda dual trigger uygulanan hastaların tekli trigger uygulanan gruba göre MII oosit sayısı ve kaliteli embriyo sayısı açısından daha yüksek bulunmasına rağmen klinik gebelik oranını değiştirmemiştir. Dual trigger uygulamasında farklı gebelik sonuçlarının bulunması çalışmamızda dual trigger uygulamasının sadece OHSS riski olan hastalara uygulanmış olmasına bağlanabilir. Bu sonucu yorumlayabilmek için daha çok prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda, hem OHSS riski nedeni ile dual trigger uygulanan hasta grubunda hem de kontrol grubundaki herhangi bir hastada OHSS gelişmedi. Humaidan ve ark. yaptığı bir araştırmada hem dual triggerin uygulandığı çalışma grubunda hem de tek triggerin uygulandığı kontrol grubunda OHSS vakası gözlenmemiştir. Bu, özellikle dual trigger yapılan grup için dikkate değerdir, çünkü GnRH tetiklemesi ile ilgili birçok çalışmada, OHSS'den kaçınmak için oosit alınmasından sonra yalnızca düşük doz hCG (1500IU) eklenmiştir (98). Griffin ve ark. yaptıkları OHSS gelişme riski olan hastalar üzerinde yaptığı retrospektif kohort çalışmada GnRHa ve düşük doz hCG ile oosit maturasyonu için dual trigger uygulanan hastaların, tek başına oosit maturasyonu için GnRHa uygulanan hastalara kıyasla; implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranının (OHSS riskini arttırmadan) anlamlı bir şekilde iyileştirilme sağlandığı raporlanmıştır (96). Bizim çalışmamızda da OHSS riskinde artış izlenmemiştir. Çalışma grubunda OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hastalarda OHSS gelişmemesini dual triggerin OHSS riskini azalttığı sonucuna varabiliriz.

Oositlerin son maturasyonu için hCG ve GnRHa'lerinin eş zamanlı verilerek tetiklenmesi, sınırlı sayıda çalışma tarafından (Schacter ve ark., 2008; Lin ve ark. 2013) incelenmiştir. Bu yüzden bu datayı değerlendirebilmek için daha geniş hasta serisini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



6. SONUÇ

IVF tedavisi gören GnRH antagonisti siklusunda OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hastalardan elde edilen oosit sayısı ve MII oosit sayısı standart hCG tetiklemesi yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır.

IVF tedavisi gören GnRH antagonisti döngüsünde OHSS riski nedeniyle dual trigger yapılan hastalardan elde edilen gebelik sayısı ve doğum sayısı açısından standart hCG tetiklemesi yapılan hastalara göre anlamlı bir fark yoktur.

OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hiçbir hastada OHSS gelişmemiştir. Dual triggerin yararlı rolünü doğrulamak için daha geniş hasta verileri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: IVF tedavisi gören GnRH antagonisti protokolü ile kontrollü ovaryan stimülasyon uygulanan hastalarda OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hastaların standart hCG tetiklemesi yapılan hastaların oosit sayısı, MII oosit sayısı, gebelik ve doğum sonuçları açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Çalışma için Nisan 2014-Mart 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalına başvuran ve GnRH antagonist protokol ile standart kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) ve dual trigger ile final oosit maturasyonu sağlanan ve ardından ICSI prosedürü uygulanan tüm hastaların tıbbi dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma grubu OHSS riski nedeniyle dual trigger ile son oosit maturasyon tetiklemesi yapılan 40 hastadan oluşturulurken, kontrol grubu ise VKI, yaş (20-40) ve elde edilen oosit sayıları (5-20) açısından eşleştirilmiş standart trigger (10000 IU uhCG veya 500µgr rhCG ile) uygulanan 80 hastadan oluşturuldu. İki grup oosit sayısı, MII oosit sayısı, gebelik ve doğum sayıları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların, yaş, kilo, boy, VKI, evlilik süresi, daha önceden gebelik varlığı, daha önceden paritesi olanların sayısı, daha önceden yaşayan çocuğu olanların sayısı, daha önceden abortus öyküsü olanların sayısı, sigara içenlerin sayısı, infertilite süresi, bazal LH, bazal E₂, Prolaktin, TSH, İnfertilite sebepleri, hCG dozu, kullanılan toplam gonadotropin, hCG günü endometrium kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Elde edilen oosit sayısı, MII oosit sayısı OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Elde edilen gebelik sayısı, doğum yapan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: IVF tedavisi gören GnRH antagonisti döngüsünde OHSS riski nedeniyle dual trigger uygulanan hastalardan elde edilen oosit sayısı ve MII oosit sayısı standart hCG tetiklemesi yapılan hastalara göre fazla olmasına rağmen, elde edilen gebelik sayısı ve doğum sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirebilmek için geniş hasta grubu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the oocyte count, metaphase II oocyte count, pregnancy and delivery results of patients who underwent standard hCG or induction with dual trigger patients undergoing ovarian stimulation due to OHSS risk in the GnRH antagonist protocol with IVF treatment.

Materials and methods: For this trial, all medical files of patients who admitted to İnönü University, Turgut Özal Medical Center Reproductive Endocrinology & Infertility Department scanned. Patients who carried risk of OHSS stimulated with GnRH antagonist and received dual trigger(hCG + GnRHa) for final oocyte maturation enrolled as study group while the control group consisted of a paired standard trigger (10000 IU uhCG or 500 µgr rhCG) for age (20-40) and obtained oocyte counts 500 µgr recombinant hCG). Two groups were compared regarding oocyte count, MII oocyte count, pregnancy and birth outcomes.

Results: There was no significant difference between two groups in terms of age, weight, height, BMI, duration of marriage, presence of previous pregnancy, number of previous parities, number of pre-existing children, number of previous abortus stories, number of smokers, duration of infertility, LH, E₂, prolactin, TSH levels, infertility causes, and hCG dose endometrium thickness reach statistical significance. The number of oocytes obtained was significantly higher in the dual trigger group compared to the control group and MII oocyte. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of number of pregnancies and number of deliveries.

Conclusion: Although the number of oocytes and MII oocytes higher in dual trigger the standard hCG triggered patients, there was no significant difference regarding pregnancy ratio and number of deliveries. More prospective studies involving large patient groups are needed to evaluate the results of this study.

9. KAYNAKLAR

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*. 2005;20(5):1144-1147.
2. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ed. Ankara: Güneş;1996;s:1119-1129.
3. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a succesful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial of endometrial measurements. *Fertil Steril*:1991;56:836-841.
4. Vayena E, Rowe PJ, P. Griffin PD. *Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction*. WHO Press. 2002:1-404.
5. Fritz, M. A, L. Speroff, *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, 1137.
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1400-1406
7. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars in Reproductive Medicine*. 1991;9:165-175.
8. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reproduction*. 1996; 11(10): 2217-2222.
9. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M ve ark. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod*. 2004;19(8):1689-92
10. Pritts EA. Fibroids and İnfertility: a systematic rewiev of the evidence, *Obstet Gynecol Survey* 2001; 56:483.
11. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on infertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002; 17:1424.
12. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Investigation of the infertile couple. In Speroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility*, 5th edition Baltimore: Williams and Wilkins,1994. pp 816.

13. Seifer DB, Lambert-Messerlain G, Hogan JW, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110114.
14. Gomel V, Taylor PJ. Diagnostic laparoscopy in infertility. In Key WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR. *Infertility evaluation treatment*. 330-348. W.B. Saunders, 1995.
15. World Health Organisation. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. Geneva. WHO Press. 2010;5:1-286
16. Yucebilgin MS, Aktan E, Bozkurt K, et al. Comparison of hydrosonography and diagnostic hysteroscopy in evaluation of infertile patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2004; 31:56.
17. Alataş C, Aksoy E, Akarsu C, et al. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography. *Hum Reprod* 1997; 12:487.
18. Fritz, M. A, L. Speroff, *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1148
19. Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):271-6.
20. Broer SL, Mol BWJ, Hendricks D, Broekmans FJM. The role of antiMüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility.* 2009; 91(3):705-714.
21. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and Sterility.* 1997;67(1): 110-114.
22. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and Sterility.* 2006; 86(4):807-818.
23. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-510.
24. Frattarelli JL, Lauria –Costa DF, Miller BT, et al: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*, 2000; 74:512.

25. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718.
26. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1151
27. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1331
28. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1332
29. 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* 181: 952- 957, 1999.
30. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992; 268:1275.
31. Arici, A. and E. Oral, M. Diamond, K. Osteen. The peritoneal environment in endometriosis, *Endometrium and endometriosis*. Massachusetts, Blackwell Science: 161- 173, 1997.
32. Hock, D. L., K. Sharafi. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 46: 7-10, 2001
33. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1333
34. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1334
35. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination *Int J Androl* 2002;25: 277.
36. Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. Up to date 2007.
37. Randall JM, Templeton A. The effects of clomphina citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod* 6: 659- 664, 1991
38. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1336

39. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. JAMA 1992; 268:1275.
40. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1336
41. Coulam CB. Premature gonadal failure. Fertil Steril 1982;38(6):645-55
42. Coulam C, Adamson S, Annegers j. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986;67(4):604-6.
43. Fritz, M. A, L. Speroff, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp)(8. baskı), Güneş Kitapevi, Ankara, 2014, s. 1337
44. Doğan, S. D, (2014) İn Vitro Fertilizasyon ve Embriyo Transferi Sikluslarında Folikül Sıvılarında AMH Ekspresyon ve Aktivasyon Düzeyleri ile Oosit Matürasyonu, Kalitesi ve Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişki, (Yayınlanmamış doktora tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir(Türkiye)
45. Özgüven T. Üreme Fizyolojisi. Çiçek M. N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. s. 101-10.
46. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. In vitro fertilization in instimulated cycles; the University of Southern California experience. Fertil Steril 57: 290- 293, 1992
47. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, Parmegianin L, Comparison of controlled ovarian stimulation with human menouposal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone Fertil Steril 2003;80:390.
48. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R, New look at endometrial echogenicity: objective computer assisted measurements predict endometrial reseptivity in in vitro fertilization –embryo transfer, Fertil Steril 2000;74, 274
49. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarıkamıs B, Camlıbel T, Benhabib M. Clinical pregnancy rates in an IVF program. Use of the flare up protocol after failure with long regimens of GnRH-a J Reprod Med 2001;46:485.
50. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL, High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 65;961:1996.

51. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael ZA. Comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;1991; 63: 729-732.
52. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52:812
53. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation, *Hum Reprod Update* 2002;8:279.
54. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K, Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproduction technologies compared to the long protocol, Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175.
55. Al-Inany H, Aboulgar M, GnRH antagonists in assisted reproduction: a cochrane review *Hum Reprod* 2002;17:874.
56. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, et al. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):322-331.
57. Teresa Wiesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* 2002; 2(3). 215-227.
58. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Human reproduction Update* 2002; 8(3):279-290.
59. Griesinger G, Felferbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation: a treatment regimen of clinician's second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* 2005; 20(9):2373-2375
60. Ron-El R, Lazrel A, Schachter M, et al. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Human Reproduction Update* 2000; 6(4):318-321.
61. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction* 1998; 13(9): 2411-2414.
62. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 17: 874- 875, 2002.
63. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonist: embryo implantation: the rubicon for GnRH antagonist. *Hum Reprod* 15: 1211- 1216, 2000.
64. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 44: 314316, 1989.

65. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, Jul 18, 2007.
66. Urbancsek J, Withhaus E. Midluteal buserilin is superior to early follicular phase buserilin in combined gonadotropin –releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 65: 966- 971, 1996.
67. Ron EI R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E. Ultrashort gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) protocol in comparasion with the long-acting GnRH –a protocol and menatropin alone. *Fertil Steril* 58: 1164- 1168, 1992.
68. Gonen Y, Jacopson W, Casper RF. Gonadotropin supression with oral contraceptive before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 53: 282- 287, 1990.
69. Human Recombinant Luteinizing Hormone Is as Effective as, But Safer Than, Urinary Human Chorionic Gonadotropin in Inducing Final Follicular Maturation and Ovulation in In Vitro Fertilization Procedures: Results of a Multicenter Double-Blind Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 6, 1 June 2001, 2607–2618.
70. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 79; May 2003 Volume 79, 5: 1051–1059
71. Kasum M, Kurdija K, Oreskovic S, Cehic E, Pavicic-Baldani D, Skrgatic L. Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients. *Gynecol Endocrinol* 2016, 1-5
72. Ditkoff Ec, Plumb J, Selick A, Sauer MV, Anestehesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers, *J Assist Reprod Genet* 1997;14:145.
73. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparasion of agonistic flare –up-protocol and antagonistic multipl dose protocol in ovaryan stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 16: 868- 870, 2001.
74. Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF embryo transfer: adose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction*, 13: 2411-2414, 1998.

75. Levent M, Senturk, C. Tamer Erel. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20: 221-228, 2008.
76. Uygur D, Alkan RN, Batioglu S, Recurrent empty follicle syndrome, *J Assist Reprod Genet* 2003;20:390.
77. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 79: 1051- 1059, 2003
78. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK, Embryo transfer techniques and variables affecting success. *Fertil Steril* 2001;76:863.
79. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*. 2008; 90(3):188-93.
80. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS). *Human Reproduction Update*. 2002; 8(6): 559-577.
81. Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with hCG as luteal support in GnRHa\HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 11: 1602- 1605, 1996
82. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 452- 466, 2001.
83. Weigert M, Krischker U, Pöhl M, Poschalko G, Kindermann C, Feichtinger W. Comparison of stimulation with recombinant follicle –stimulating hormone and recombinant luteizing to stimulation with a gonadotropin –releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 78: 34- 39, 2002.
84. American collage of Obstetricians and Gynecologist: Special problems of multiple gestation. *Education Bulletin No: 253*, 1998.
85. M. N. Çicek, L. Mollamahmutoğlu. A'dan Z'ye Yardımcı üreme teknikleri. *Bölüm 35*; 414, 2009.
86. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Maguiness SD. Transcervical embryo transfer as a risk factor for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 72: 305- 309, 1999.
87. Grochowski D, Wolczyński S, Kuczyński W, Domitrz J, Szamatowicz J, Szamatowicz M. Correctly timed coasting reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and gives good cycle outcome in an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol* 15: 234- 238, 2001
88. T. İrez. CTF IVF laboratuvar protokolleri. sayfa 25-50, 2004

89. M. Kasum, K. Kurdija, S. Oreskovic, E. Cehic, D. Pavicic-Baldani, L. Skrgatic Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients *Gynecol Endocrinol* (2016), pp. 1-5
90. Schachter M, Friedler S, Ron-El R, et al. Can pregnancy rate be improved in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? A prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2008;90:1087–1093.
91. Decleer W, Osmanagaoglu K, Seynhave B, et al. Comparison of hCG triggering versus hCG in combination with a GnRH agonist: a prospective randomized controlled trial. *Facts Views Vis Obgyn* 2014; 6:203–9
92. Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F . Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Nov;218:92-98. doi: 10. 1016/j. ejogrb. 2017. 09. 004. Epub 2017 Sep 14.
93. M. M. Seval, B. Ozmen, C. Atabekoglu, Y. E. Sukur, C. Şimşir, O. Kan, *et al.* Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant human chorionic gonadotropin improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles *J Obstet Gynaecol Res* (9) (2016), pp. 1146-1151
94. Fanchin R, Peltier E, Frydman R, et al. Human Chorionic Gonadotropin: Does it Affect Human Endometrial Morphology In Vivo? *Semin Reprod Med*. 2001; 19:31–35.
95. Lin MH, Wu FS, Lee RK, et al. 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; 100:1296–3.
96. Griffin D, Benadiva C, Kummer N, et al. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders. *Fertil Steril* 2012; 97:1316–20.

97. Shapiro B, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Comparasion of “triggers” using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *fertil steril.* 2011; 95:2715-2717.
98. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRH triggering in combination with low-dose hCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18:630–634.

