

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DÜŞÜK OVER REZERVLI HASTALARDA BÜYÜME HORMONU ADJUVAN  
TEDAVİSİ KULLANILMASININ İNTRASİTOPLAZMİK SPERM  
ENJEKSİYONU SIKLUS SONUÇLARINA ETKİSİ**

**Dr. Sare DOĞAN**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ**

**2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DÜŞÜK OVER REZERVLI HASTALARDA BÜYÜME HORMONU ADJUVAN  
TEDAVİSİ KULLANILMASININ İNTRASİTOPLAZMİK SPERM  
ENJEKSİYONU SIKLUS SONUÇLARINA ETKİSİ**

**Dr. Sare DOĞAN**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üys. Özge Senem YÜCEL ÇİÇEK**

**Etik Onay No: KÜ GOKAEK 2019/242**

**KOCAELİ**

**2019**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
TEŞEKKÜR.....	5
BEYAN.....	6
KISALTMALAR.....	7
TABLolar DİZİNİ.....	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Ovaryan Siklus ve Ovulasyon Fizyolojisi.....	13
2.1.1. Tanım.....	13
2.1.2. Foliküler Faz.....	13
2.1.3. Dominant folikül seçimi.....	14
2.1.4. luteal faz.....	15
2.2. İnfertilite.....	16
2.2.1. İnfertilite nedenleri.....	16
2.2.1.1. Ovulatuvar Bozukluklara Bağlı İnfertilite.....	17
2.2.1.2. Anatomik Faktörler.....	20
2.2.1.3. İmmunolojik Faktörler.....	21
2.2.1.4. Genetik Faktörler.....	21
2.2.1.5. Açıklanamayan İnfertilite.....	21
2.2.1.6. Erkek İnfertilitesi.....	22
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri.....	23
2.3.1. İntrauterin İnseminasyon.....	23
2.3.2. İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Embriyo Transferi (ET).....	23
2.4. Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon.....	23
2.4.1. Uzun Protokoller.....	24
2.4.2. Kısa Protokoller.....	25
2.4.3. Çok (ultra) kısa protokol.....	26
2.4.4. Mikrodose flare-up protokolü (OKS+ mikrodoz + GnRH agonist) :.....	26
2.4.5. GnRH antagonisti protokolü.....	26
2.4.6. Klomifen sitrat ve Gonadotropin.....	27
2.4.7. Tamoksifen.....	28
2.4.8. Aromataz inhibitörleri.....	28
2.4.9. Tedavide Monitörizasyon.....	29
2.4.10. Follikül Aspirasyonu.....	30

2.4.11. Luteal Faz Desteği .....	30
2.4.12. KOH Komplikasyonları .....	<b>Error!</b>
<b>Bookmark not defined.-32</b>	
2.4.12.1. Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.12.2. ođul Gebelik .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4.12.3. Abortus .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5. Düşük Ovaryan Rezervi Olan Hastalarda Tedavi .....	33
2.6. Growth Hormon (GH):.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	46
7. ÖZET.....	47
8. ABSTRACT.....	48
9. KAYNAKLAR.....	49

## TEŞEKKÜR

*Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca bulunduğu katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İzzet YÜCESOY'a;*

*Tez danışmanım olan ve hem uzmanlık eğitimim süresince hem de tezimin hazırlık sürecinde her türlü desteği gösteren hocam Dr.Öğretim Üyesi.Özge Senem YÜCEL ÇİÇEK'e*

*Eğitimime başladığım ilk günden itibaren hekimlik mesleğindeki yetenekleriyle vehoşgörülü davranışlarıyla hocam Prof.Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya;kaliteli eğitim anlayışı ile her zaman yanımda hissettiğimiz ve anlayışı ile bizleri yalnız bırakmayan Doç. Dr. Emek DOĞER'e,yakın zamanda kliniğimizden ayrılmış olan hocalarım Prof. Dr. Birol VURAL , Prof.Dr.Gülseren YÜCESOY ve Doç. Dr. Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU' na; ilk karşılaştığımız andan itibaren , bilginin gücü, adaletli davranışı ve özverili hekimlik anlayışı ile örnek aldığım Dr. Öğr. Üyesi Yasemin DOĞAN'a ; Jinekoloji ve onkoloji yan dalını tamamlayarak sabırla bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ;zor süreçlerde hep yanımda hissettiğim çok sevdiğim abilerim Uzm.Dr.Şener GEZER ve Uzm.Dr.AlparslanPULUR'a,uzmanlık eğitimim boyunca samimi ve destekleyici davranışlarından dolayı Uzm.Dr.MerveDEMİR ve Uzm.Dr.LeylimYALÇINKAY'a Uzmanlık eğitimi sürecinde birlikte çalıştığım ve çoğu ailemden bir parça haline gelmiş tüm asistan arkadaşlarıma, tüm görevli hemşire ve personele;*

*Samimi, içten ve disiplinli hali ile örnek aldığım zorlu süreçte desteklerini esirgemeyen kalbimin en özel yerinde izi olan canım eşim Bülent DOĞAN ve o masum halleri ile içimi ısıtan ve tarifi mümkün olmayan annelik hazzını yaşatan yaşamımın anlamı ikiz oğullarım Kerem ve Bartu DOĞAN'A, Uzun eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, benim için her zaman asil duruşuile iyiki benim annem olmuş dediğim Feride ÇELİK'E, sorumluluk anlayışı ve çağdaş görüş açısıyla içimizi ısıtan duygularımızı önemseyerek yaşamımda iz bırakmış hayatımın anlamı canım babam Ökkeş ÇELİK ve tüm aile fertlerine sonsuz sevgimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.Bir kadın olarak hekimlik mesleğini icra edebilmemin önünü açan ulu önder Mustafa Kemal Atatürk' ü minnetle anıyorum.*

*Dr. Sare DOĞAN*

## BEYAN

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

Dr. Sare DOĞAN

## KISALTMALAR

**YÜT** : Yardımcı Üreme Teknikleri

**AMH**: Anti-Müllerian hormon

**AFS** :AntralFolikül Sayısı

**BT**: Bilgisayarlı Tomografi

**CCCT** :KlomifenSitratChallenge Test

**CFTR**:KistikFibrosisTransmembran Proteini

**CL**:CorpusLuteum

**DES**: Dietilstilbestrol

**DHEA-S**:DehidroepiandrosteronSülfat

**EFORT** :Eksojen FSH OvaryanReserv Testi

**ET**: Embryo Transferi

**E2**: Östradiol

**FSH**: FollikülStimüleEdici Hormon

**FSH-HP**:YüksekSaflıkta ÜrinerFollikülStimüleEdici Hormon

**GAST** : ,GnRH Analođu StimulasyonTesti

**GH**:GrowthHormon

**GIFT**: Gamet İntrafallopianTransfer

**GnRH**: GonadotropinSalıcı Hormon

**HMG**:İnsanMenapozalGonadotropini

**HCG**: İnsan KoryonikGonadotropini

**HP-HMG**: Yüksek Saflıkta Human MenapozalGonadotropin

**HSG**: Histerosalpingografi

**ICSI**: İntrasitoplazmikSperm Enjeksiyonu

**IUI**: İntrauterinİnseminasyon

**IVF:** İnvitroFertilizasyon  
**IGF-1:** insulinGrowthFaktör-1  
**KOH:** Kontrollü OverianHipersitumilasyon  
**LH:** LüteinizanHormon  
**MMP:** MatriksMetalloproteinaz  
**MESA:** Mikro-Epididimal Sperm Aspirasyonu  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**OHSS:** OvarianHiperstimulasyonSendromu  
**OKS:** Oral Kontraseptif  
**OPU:** OositPickUp  
**PESA:** PerkütanEpididimal Sperm Aspirasyonu  
**PGT:** Preimplantasyon Genetik Tanı  
**PIH:** PelvikİnflamatuvarHastalık  
**PKOS:** PolikistikOver Sendromu  
**PKT:** Post KoitalTest  
**POST:** PeritonealOosit ve Sperm transfer  
**POY:** PrematürOvaryenYetmezlik  
**rFSH:** RekombinantFolikülStimüleEdici Hormon  
**rHCG:** RekombinantHuman KoryonikGonadotropin  
**rLH:** RekombinantLüteinizanHormon  
**TESA:** Testiküler Sperm Aspirasyonu  
**TESE:** Testiküler Sperm Ekstraksiyonu  
**TGF-β:** Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta  
**TSH:** TiroidstimüleEdici Hormon  
**TVUSG:** TransvajinalUltrasonografi  
**uFSH:** ÜrinerFolikülStimüleEdici Hormon  
**UP:** ÜrinerProteinler  
**USG:** Ultrasonografi  
**VEGF:** VaskülerEndotelyalGrowth Faktör  
**YÜT:** Yardımcı Üreme Teknikleri



**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**ZIFT :**ZigotİntrafallopianTransfer

**EFORT :**Eksojen FSH OvaryanReserv Testi

**ZP:** Zona Pellucida



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İnfertilite nedenleri.....	16
Tablo 2:Bologno Kriterleri.....	33
Tablo 3: POY Tanı Kriterleri .....	33
Tablo 4: Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması .....	38
Tablo 5: Grupların infertilite nedenlerine göre değerlendirilmesi .....	39
Tablo 6: : Grupların stimulasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, HCG günü ultrasonografik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması .....	39
Tablo 7: Somatotropin kullanılan grupta somatotropin kullanım süresi, toplam kullanılan somatotropin dozu, ortalama somatotropin dozu .....	40
Tablo 8: : Grupların oosit toplanmasından sonraki embriyolojik sonuçlarına göre karşılaştırılması .....	40
Tablo 9: Hastalara transfer edilen embriyoların sayılarının gruplara göre dağılımı .....	41
Tablo 10: Grupların embriyo kaliteleri açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo 11: Embriyo transferi sonrasındaki gebelik oranları açısından grupların karşılaştırılması .....	42

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çiftlerin en az bir yıl süreyle, herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın yeterli sıklıkta cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebelik oluşmamasına infertilite denir.

(1).İnfertilitenin insidansı ve etyolojisi toplumlar arası farklılıklar göstermektedir ve genel olarak çiftlerin % 30-40' ında erkek faktör, % 40-50'sinde ise kadın faktör sorumludur. Çiftlerin yüzde 10-15' inde ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen yani açıklanamayan infertilite mevcuttur(2).

İnfertilite nedenleri ovulatuardisfonksiyon, uterin anomaliler, tubaltıknanıklıklar, servikal faktör, erkeğe bağlı sebepler ve açıklanamayan infertilitedir(3).Düşük overrezervi (DOR)de kadın fertilitisini olumsuz etkileyen önemli nedenlerden biridir. DOR prevalansı %8-15 arasında değişmektedir. Ancak prevalans yaşla birlikte artmakta olup,40 yaş üst kadınlarda prevalans 50%'nin üzerindedir(4). DOR tanısı konulurken menstruelsiklusun 2. ya da 3. gününde alınan bazal FSH, E2, İnhibin-B ve siklusun herhangi bir gününde ölçülen Anti Müllerian Hormon (AMH) değerinden faydalanılabilir. Klomifensitratchallengetesti, GnRH Analogu Stimulasyon Testi (GAST), Eksojen FSH OvaryanReserv Testi (EFORT) ise over rezervini belirleyen ve günümüzde sık kullanılmayan dinamik testlerdendir. Ayrıca ultrasonografik olarak değerlendirilen antralfolikül sayımı(AFS)? ve over hacmi over rezervinin önemli göstergeleridir(5).

DOR'lu hastaların ekzojengonadotropinlerle yapılan stimülasyona zayıf yanıt vermesi üreme endokrinolojisindeki önemli problemlerden biridir. Yaşlı bireyler ve bazal FSH seviyeleri artmış bireyler, düşükovaryan rezervleri nedeniyle ovulasyonindüksiyonuna zayıf yanıt veren hastalardır. Bu nedenle düşük over rezervi (DOR) olan hastalarda çeşitli tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.Son zamanlarda zayıf over cevaplı ve DOR hastalarına yapılan invitrofertilizasyon (IVF) uygulamalarında tedavi protokollerine büyüme hormonu (GH) eklenmesi gündeme gelmiştir.

GH, karaciğerde olduğu gibi overyanfolliküllerde de insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini uyarır. IGF'ler steroidogenezin önemli düzenleyicileridir. IGF-I, hem granülosahem de teka hücrelerinde gonadotropinlerin etkisini artırır. Kısaca GH IGF-1 aracılığı ile folliküler gelişimde, östrojen sentezinde ve oosit olgunlaşmasında önemli rol oynar ve gonadotropinlerin granuloza ve teka hücrelerine olan etkisini artırır. (6),(7).

Planladığımız çalışmanın amacı; DORlu hastalarda uyguladığımız IVF tedavilerinde kontrollü overian hiperstimulasyon (KOH) protokollerine büyüme hormonu eklenmesinin gebelik oranlarına olan etkisini araştırmaktır. Bu şekilde DORlu hastalarda yapılan IVF uygulamalarında gebelik oranını ve dolayısıyla başarı oranını arttırmayı hedefliyoruz.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. OvaryanSiklus ve Ovulasyon Fizyolojisi

#### 2.1.1. Tanım

Menstrualsiklus, hipotalamus, hipofiz ve overde farklıkompartmanlardan kaynaklanan hormonlar ve bunların başlattığı hücre içindeki farklı sinyal yollarının neticesinde ortaya çıkan uyarıcı ve inhibe edici etkilerin son derece koordineli bir şekilde çalışması sonucu tek bir follikülün seçilerek büyümesi ve ovulasyonu ile sonuçlanan aylık döngü gösteren bir endokrin aktivitedir(8).Her fazın uzunluğu kadından kadına ve siklustansiklusa değişiklik göstermekle birlikte ve ortalama olarak bir siklus 28 ile35 gün sürmektedir. Menstrualsiklus günü folliküler ve luteal faz olarak ikiye ayrılır. Folliküler faz mens ile başlar, LH pikine kadar devam eder ve ortalama 14 ile 21 gün arasında sürmektedir. Luteal faz ise LH piki ile başlar, mensin ilk günü son erer ve 14 günde tamamlanır(9).

#### 2.1.2. Folliküler Faz

Folliküler faz,dominant follikülün ortaya çıkışı ve endometrialproliferasyon dönemini içerir ve ovulasyonöncesi Lüteizan hormon (LH) piki ile sonlanır.Overdekifolliküllerin çoğunluğu primordialfolliküllerdir ve bunların da sadece bir kısmı büyümeye devam edecektir. Primordialfolliküller olgun bir graafianfollikül oluşana dek, bir sıra içinde gelişime, farklılaşmaya ve matürasyona uğrarlar. Fetal gelişimin yaklaşık 8-10. haftalarında, oositler gitgide artarak kendilerini daha sonra altta yatan stromadan ve oositten bazal tabaka ile ayıran öncü granuloza hücreleri ile çevrilirler. Bu oosit kompleksine primordialfolliküldenir.Sessiz fazda bekleyen primordialfolliküllerprimerfolliküllere dönüşerek büyümeye başlar ve sırası ile preantral ve antral aşamaya ulaşırlar.

Gonadotropinlere ve over kaynaklısteroidlere yanıt olarak folliküler hücreler küboid şeklini alır, böylece follikül etrafındaki stromal hücreler belirginleşir. Uterusiçerisinde (yani fetaloverlerde) 20 -24. haftalar arasında gerçekleşen bu olay sonucunda primerfolliküller oluşur.Granuloza hücrelerinin mitotikaktivitesi ile tek tabakalı primerfolliküller çok tabakalı hale gelirler. Bu dönemde oosit çapında artma, granuloza hücrelerini teka tabakasından

ayırarak olan bazal lamina ile zona pellusida ve teka hücrelerinin oluşumu gerçekleşir. Bu büyüme fazında follikül çapı artar. Follikülün büyüme devam etmesi ile 200 µm çapa ulaşan folliküller antral safhaya ulaşır. Bu aşamaya kadarki follikül gelişimi insanda aylar sürer ve gonadotropinlerden bağımsız olarak gerçekleşir. Granüloza tabakası bazal lamina ile stromal hücrelerden ayrılır. Stromal hücreler de teka interna ve eksterna olarak farklılaşır. Follikül büyüme devam ettikçe oositin etrafı zona pellusida (ZP) adı verilen bir zarla çevrilir ve preantral follikül haline gelir. Preantral evreye gelene kadar granüloza hücrelerinde FSH reseptörleri bulunmamaktadır.

Erken follikül fazında gonadotropin releasing hormon (GnRH) salınım frekansı artmakta ve Follikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını sağlamaktadır. FSH granüloza hücrelerinde östrojen salınımını artırmaktadır. Artan östrojen ve FSH sinerjik etki ile granüloza hücrelerinde mitotik aktiviteyi ve FSH reseptör sayısını artırır. Preantral ve antral folliküllerde LH reseptörleri sadece teka hücrelerinde, FSH reseptörleri de sadece granüloza hücrelerinde bulunmaktadır. LH uyarısı olması teka hücrelerinde androjen sentezini uyarmakta, bu androjenler granüloza hücrelerine geçerek FSH etkisi ile östrojene dönüşmektedirler (İki hücre-İki gonadotropin sistemi). FSH varlığında follikül sıvısındaki ana madde östrojendir. Normalde midsiklusa kadar follikül sıvısında LH bulunmaz. LH erken olarak artarsa granüloza hücrelerinde mitotik aktivite azalmakta, androjen üretimi artmakta ve follikülde dejeneratif değişikliklere yol açmaktadır. Folliküllerin sağlıklı oosit oluşturması için ideal ortam yüksek östrojen ve düşük androjen içeriğidir.

### **2.1.3. Dominant follikül seçimi**

Dominant follikülde artan östrojen FSH reseptör sayısını ve reseptör duyarlılığını artırmakta, granüloza hücrelerinden salınan inhibin B ile birlikte hipotalamo-hipofizer aksa FSH salgısını azaltmaktadır. Böylece diğer az gelişen folliküller, FSH desteğinde azalma, androjenik mikro çevreye dönüşümde artma nedeniyle atreziye uğrayacaklardır. AMH erken primordial folliküllerde saptanmakta küçük antral folliküllerde ise en yüksek değere ulaşmaktadır. AMH küçük folliküllerin büyümesini baskılamakta dominant follikülün gelişimine izin vermektedir. Böylece AMH düzeyi büyüyen follikül sayısını göstermekte; ovarian rezervi gösteren bir parametre olarak kullanılabilir.

### **2.1.4. Ovulasyon Fizyolojisi**

Yüksek östrojen düzeyleri ve FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde LH reseptörleri arttırılır. Follikül büyüdükçe preovulatarfolliküle dönüşür ve östrojen üretimini arttırır. Dominant folliküldeprimer oosit çevresindeki özelleşmiş granuloza hücrelerinden oluşan yapıya kumulusooforus denir.Geç folliküler faz boyunca östrojen düzeyi devamlı olarak artar ve ovülasyondan yaklaşık 24-36 saat önce en üst düzeye ulaşır ve LH piki başlangıcı da bu ana denk düşmektedir. LH'ın ani artışı, oositteki mayoz bölünmenin devam etmesi, granüloza hücrelerinin luteinizasyonu ve folliküldeprogesteron ve prostaglandinlerin sentezini uyarır. Prostaglandinlerplazminin aktivitesini arttırır ve böylece folliküler duvardaki kollajenin sindirilmesiyle rüptür ve ovülasyon gerçekleşir. Ovülasyondan geriye kalan folliküler yapı korpusluteum olarak adlandırılır (10).

Dominant follikül, siklusun 8. gününde (LH pikinden 6-9 gün önce) 10 mm olarak saptanır. Günde yaklaşık 2 mm büyüyerek 20-25 mm ulaşır ve ovule olur.

#### **2.1.5. Luteal Faz**

Luteal faz, ovulasyon ile gebelik oluşması arasındaki süre veya bir sonraki menstruasyon kanamasının başlamasına kadar süren 2 haftalık süre olarak tanımlanmaktadır. Doğal bir siklustaluteal faz, ovülasyonu takiben E2 ve progesteron gibi steroid hormonların salınımını sağlayan ve hipofizer LH ilestimüle olan corpusluteumun(CL) oluşmasıyla karakterizedir. CLgranüloza hücrelerinin büyümesiyle oluşan lutein olarak bilinen sarı pigment oluşumu ile karakterize yapıdır. LH'a cevap olarak vaskülerendotelialgrowthfaktör(VEGF) sentezlenir, korpusluteumunvaskülarasyonu artar ve ovulasyondan sonraki 8-9. günde maksimuma çıkar.CL'nunfizyolojik fonksiyonlarını devam ettirmesi için sürekli LH uyarısına gereksinim duyduğu gösterilmiştir.Eğer konsepsiyon ve implantasyon olursa, blastokist gelişerek “humanchorionicgonadotrophin” (hCG) salgılar.

Progesteron düzeyleri, ovulasyondan sonra hızlıca artarak midluteal dönemde en yüksek düzeylere ulaşır. Granüloza hücrelerinden salınan inhibin A, geç follikülerfazda salınmaya başlayarak midluteal dönemde tepe noktasına ulaşır. Gonadotropinleri baskılayarak yeni follikül gelişimini önler. Serum leptin düzeyleri de luteal fazda en yüksek düzeylerde dir.

Ovumfertilizasyonu gerçekleşirse, salınan hCGCL'nin devamlılığını sağlar ve progesteronüretimi devam eder.Fertilizasyon gerçekleşmediği takdirde salınan PGF2a, nitrik oksit, matriksmetalloproteinazları (MMP) nedeniyle CL yıkılır ve ovulasyondan 9-11 gün sonra küçülmeye başlar.

CL'ningerilemesi nedeniyle dolaşımdaki östradiol, progesteron ve inhibin düzeyleri en alt seviyeye iner. İnhibin azalması ile FSH üzerindeki ve östradiol, progesteron düzeylerinin azalması ile de GnRH üzerindeki negatif feedback ortadan kalkar. Böylece luteal fazdan tekrar folliküler faza geçilmekte ve yeni menstruelsiklus başlamaktadır(11), (12).

## 2.2. İnfertilite

İnfertilite düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 12 ay içerisinde klinik gebelik oluşmamasıyla karakterize bir hastalıktır. İnfertilitenin üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık olarak %8-12'sini etkilediği düşünülmektedir(13).

Fekundabilite, bir menstrüelsiklusta gebe kalabilme olasılığıdır. Sağlıklı bir çift için fekundabilite ilk 3 ayda %25 iken, sonraki 9 ayda %11'e düşmektedir. Fekundite ise bir menstrüelsiklusta canlı doğum elde edebilme yeteneği olarak tanımlanır(14).

Fertilite klinik gebelik oluşturabilme kapasitesidir. Sperm ve oositin reproduktif sistemde bir araya gelmesi ve oluşan embriyonun fallop tüpleri aracılığıyla uterinkaviteye gelerek endometriumaimplante olması üremenin temelini oluşturur. Buradaki herhangi bir aksaklık karşımıza infertilite olarak çıkar. İnfertilite sebepleri kadın faktör (%35), erkek faktör (%30), hem kadın hem erkek faktörü (%20) ve açıklanamayan infertilite (%15) olarak dört ana kategoriye ayrılabilir(15).

### 2.2.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri toplumlar ve yaş grupları arasında az da olsa farklılıklar gösterir. İnfertil çiftlerin nedene yönelik gruplandırılması şu şekilde olmaktadır;

**Tablo 1. İnfertilite nedenleri**

<b>Tubal patoloji</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tubal cerrahi uygun değilse veya tubal cerrahiden 2 ve daha fazla yıl geçmesine rağmen gebelik oluşmamışsa</li><li>• Tubaloklüzyon olmadan fonksiyon bozukluğu olması</li><li>• Kadın yaşı ileri ise daha kısa bir zaman sonra da IVF-ICSI yapılabilir</li></ul>
<b>Açıklanamayaninfertilite</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kadın yaşı 36'dan fazla ve 3 yılı aşkın süredir infertilite var ise IVF-ICSI uygulanabilir.</li></ul>
<b>Erkek faktörü</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Total motil sperm sayısı (TMS)&lt;1 milyon ise ICSI</li><li>• TMS&gt;1 ve &lt;10 milyon ise, 2 yılı aşkın infertilite varlığında IVF yapılabilir.</li><li>• TMS&gt;10 milyon ise açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilir.</li></ul>
<b>Endometriozis</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif-orta olgular açıklanamayan infertilite gibi tedavi edilirken ciddi olgular tubal patoloji gibi tedavi edilir.</li></ul>
<b>Servikalfaktör-İmmünolojik faktörler</b>



- 2 yılı aşkın infertilite olgularında IVF uygulanabilir. Bayan yaşı 36'nın üzerinde ise daha erken IVF'e gidilmelidir

#### **Hormonal bozukluklar**

- Anovulatuarsikluslu olanlarda 12 siklus yalnız ovulasyon indüksiyonu denenmiş ama başarısız olunmuşsa IVF de uygulanabilir.

\*'Optimal evaluation of the infertile female, Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S., Definition and causes of infertility. 2001;2(1):41–53 (17).

, 2006), (17)

### **2.2.1.1. Ovulatuvar Bozukluklara Bağlı Infertilite**

Ovulatuvar disfonksiyon infertilitenin en sık sebeplerinden olması nedeniyle ovulasyonun gösterilmesi kadın infertilitesinde çok önemlidir. Anovulasyon veya ovulasyon disfonksiyonu menstrüel siklus sıklığını ve süresini etkilemektedir. Oligomenorenin en sık sebebi polikistik over hastalığı (PKOS) olup üreme çağındaki kadınların %14'ünde bulunarak infertilitenin sık sebeplerindedir. Anovulasyon ise amenore ile bulgu vermektedir. az(18). Ovulasyonun belirlenmesinde en kolay yaklaşım beklenen menstren 1 hafta önce midluteal dönemde serum progesteron seviyesinin ölçümüdür. Folliküler fazda midluteal serum progesteron düzeyi <1ng/ml 'dir. 28 günlük siklusları olan bir hastada 21. gün progesteron seviyesinin >3 ng/ml olması ovulasyon olduğunun kanıtıdır (19). Ovulasyonun belirlenmesinde diğer bir alternatif idrarda LH ölçümünü sağlayan kitlerdir ancak bu kitlerin %5-10 yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları vardır. Ovulasyonun saptanmasında diğer yöntemler, seri ultrasonografi ile follikül gelişimi takibi ve sekretuar değişiklikleri göstermek için endometrial biyopsidir. Progesteronun termojenik etkisinden yararlanarak vücut ısısı artışı takibiyle ovulasyon zamanı tespit edilebilir. 0.4-0.8 °C artış izlenir. Isı artışı 10 gün sürer (20). Siklusun 21-24. günlerinde yapılan endometrial biyopside sekretuar endometriumun bulunması ovulasyonu destekler(21). Anovulasyon nedeniyle CL oluşmadığı ve progesteron üretimi gerçekleşmediği için anovulatuvar kadınlarda endometrium devamlı folliküler fazdadır, artmış östrojen uyarısıyla sürekli proliferasyon göstermektedir. Luteal faz yetmezliği olarak bilinen progesteron üretim defekti endometrium sekretuar faza getiremediği için implantasyona uygun ortam sağlayamaz, ovulatuvar disfonksiyon bağımlı infertilite olarak değerlendirilir (22). Eğer 21.gün progesteron seviyesi <3 ng/ml ise hasta anovulatuvar olarak kabul edilir ve değerlendirmede yapılması gereken başlangıç testleri serum PRL, TSH (tiroid stimüle edici hormon), FSH ölçümü ve polikistik over sendromunun (PKOS) değerlendirilmesidir. Anovulasyon nedenli infertiliteye yaklaşım tedavileri ovulasyon indüksiyonu, cerrahi yaklaşım ve IVF'tir. Klasik ovulasyon indüksiyonu ile bu grupta 2 yılda

%71 oranında kümülatif gebelik elde edilebilir. Yaşı ileri hastalarda IVF ilk seçenek olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), anovulatuvar olguları endojen östrojen, endojenprolaktin ve endojengonadotropin düzeylerine göre sınıflandırmaktadır. Hipotalamo-hipofizerdisfonksiyonun söz konusu olduğu WHO Grup I hastalarda pulsatilGnRH uygulaması veya humanmenopozalgonadotropinler (HMG) ile ovulasyon sağlanır. Gebelik oranları HMG ile siklus başına %25- 30'dur. Bu hastalara kronik düşük doz step-up protokolü uygulanır. Luteal faz desteği yapılır.EksojenGnRH WHO Grup I, hipogonadotropikhipogonadizmlianovulatuvar kadınlarda kullanılır. GnRH sürekli pulsatil tarzda pompa yardımıyla uygulanır. Fizyolojik dozlarda gonadotropin salgısını uyararak follikül gelişimi sağlanır.

Polikistikover sendromunun da dahil olduğu WHO Grup II hastalarda artmışvücut kitle indeksi(VKİ)anovulasyonu beraberinde getirir. Hastalarda düzensizmenstruelsikluslar (35-90 gün), disfonksiyoneluterin kanama, menoraji, metroraji, hiperandrojenizm bulguları, hirsutismus ve obezite saptanır. Azalmış fertilitte, artmış gebelik kayıpları ile ilişkilidir. Bu olgularda ovulasyon sağlanması için kilo kaybetmelerinin ve düzenli egzersiz yapmalarının önerilmesi ilk tedavi seçeneğidir.

WHO Grup III endojengonadotropin düzeyi yüksek, düşük over rezervli (primordialfollikül sayısı azalmış) olgulardan oluşur.

Oligomenoreik kadınların %15-20'sinde hiperprolaktinemi saptanır. İnfertiliteye neden olması GnRH salgısında azalmaya yol açarak hipogonadizm oluşturması nedeniyledir. %40-50'sinde neden prolaktinomlardır. %30'unda neden tespit edilemez. %3-5'inde primerhipotiroidi mevcuttur. Ayırıcı tanı için serum TSH düzeyi bakılmalıdır. Serum prolaktini üst sınırı 30-40 ng /ml dir. Genelde amenore serum prolaktin düzeyleri 100 ng/ml üzerinde ise gözlenir. Prolaktinoma bu düzeyin üzerinde sıklıkla tespit edilir. Galaktore%30-40 vakada mevcuttur. Hiperprolaktinematik olgunun amenoresi veya infertilitesi varsa prolaktin düzeyinin normale dönmesi sağlanmalıdır. Dopaminagonistihiperprolaktinemi nedeniyle anovulasyon tedavisinde kullanılır(23).

Kontrasepsiyon kullanmayan popülasyonlarda yapılan çalışmalar ileri yaşın kadın fertilitisini azalttığını göstermiştir. Özellikle 32 yaşından sonra azalmaya başlayan kadın fekunditesi 37 yaşından sonra çok daha hızlı bir şekilde azalmaya devam eder (24). Over rezervi, overlerdefollikülogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayısını, kalitesini ve yeterliliğini tanımlamaktadır. Kadının yaşı arttıkça over rezervi

primordialfolliküllerinapoptotik kaybına bağlı olarak azalır (25).Over rezervini değerlendirmede kronolojik yaş, siklusun üçüncü günü bakılan serum FSH ve estradiol düzeyi, serum inhibin B, serum AMH düzeyi, klomifensitrachallenge test (CCCT), GnRHstimülasyon testi (GAST), eksojen FSH stimülasyon testi (EFORT), transvajinal ultrason ile ölçülen over hacmi, antralfolikül sayısı ve over biyopsisi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu testler içerisinde en yaygın kullanılanlar siklusun üçüncü günü serum FSH düzeyi, transvajinal ultrason ile değerlendirilen antralfolikül sayısı ve serum AMH düzeyidir (5). FSH değerinin 10-15 IU/L'nin altında olması beklenir. FSH değeri < 15 IU/L olan olgularda gebelik oranlarının, 15-29.4 IU/L olan olgulara göre iki kat, >25 IU/L olan olgulardan altı kat fazla olduğu bildirilmiştir (26).

Ovulasyon zamanının kesin olarak bilinmesikontrasepsiyon açısından önemlidir. Ovulasyon olup olmadığını anlamak için transvajinal ultrasonografi, üriner LH ölçümü, serum progesteronve ürinerpregnenediol 3-glukuronid ölçümü, üriner FSH ölçümü, bazal vücut ısısı ölçümü, servikal mukus ve tükürükferning analizi gibi yöntemler kullanılabilmektedir (27).

**Üriner LH ölçümü:** Serum östradiol konsantrasyonu (dominant follikül tarafından salınan en potent östrojen) eşik değere ulaşıncaya (yaklaşık 50 saat için 200 pg/ml'den daha yüksek) ani hipotalamus ve anterior hipofiz üzerine LH sekresyonuyla sonuçlanan pozitif feedback yapar. LH dalgalanmasının başlangıcı, ovulasyondan yaklaşık 35-44 saat önce olur. LH'nin serum seviyesinin pik yapması ise ovulasyondan yaklaşık 10-12 saat önce olur. Yeni bir menstrüelsiklusun 10. gününden başlayarak veya tahmini ovulasyon gününden 4 gün önce olacak şekilde üriner LH günde bir veya iki kez ölçülür ve ilk pozitif testten sonra devam edilmez. Çok hassas üriner LH kitleri, 22 mIU/ml kadar düşük konsantrasyonları bile tespit ederken, idrarda doğal LH dalgalanma konsantrasyonu 20 ile 100 mIU/ml arasında değişmektedir. İdrar LH kitleri %90 olasılıkla 24-48 saat içerisinde ovülasyonu göstermektedir. Genellikle ovülasyon, idrarda LH artışından 14-26 saat sonra olmaktadır. Fertilitenin en yüksek olduğu dönem LH tırmanışının olduğu gün ve takip eden iki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür(27).

**Bazal vücut ısısı ölçümleri:** Bazal vücut ısısının yükselişi progesteronuntermojenik etkisinden kaynaklanmaktadır. Menstrüelsiklusunfolliküler fazı boyunca bazal vücut ısısı yaklaşık 97.0 ile 98.0 °F arasında seyrederek. Ovulasyondan yaklaşık bir gün önce bazal vücut ısısı en düşük seviyeye ulaşır. Ovulasyondan sonra CLprogesteron salgılamaya başlar ve bazal vücut ısısı 0.5-10 °F yükselir ve luteal faz boyunca plato çizer. Geç luteal fazda, CL

gerilediğinde ve serum progesteron seviyesi azaldığında, menstrüel kanama başlamadan 1-2 gün önce bazal vücut ısısı düşük aralığa geri döner. Sabah yapılan ölçümlerle vücut sıcaklığındaki bu bifazik patern kolaylıkla saptanabilir. Bazal vücut ısısı en yüksek dereceye ulaştığında fertil dönem sonlanmıştır. Dolayısıyla en fertil dönem bazal vücut sıcaklığının midsiklus pikinden 7 gün önceki dönemdir(28).

**Midluteal serum progesteron düzeyi:** Ovulasyondan sonra dominant follikül korpus luteuma dönüşür ve progesteron salgılamaya başlar. Ovulasyonu onaylamak için serum progesteronu veya onun idrardaki metaboliti ölçülebilir. Ovulasyonun belirlenmesinde mid-luteal fazda > 3 ng/ml olan tek bir serum progesteron seviyesi yeterlidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman menstrüel siklusları düzenli olan kadınlarda menstrüasyonun 21. günüdür. Yaklaşık zamanı menstrüasyon başlangıcından bir hafta öncedir. Ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında alınan üç ölçümün toplamının 30 ng/ml olması ya da tek bir ölçümün 10 ng/ml olması luteal faz defekti olmadığını gösterir (29).

**Transvaginal ultrasonografi (TV-USG):** Ovulasyon zamanının belirlenmesinde kullanılan en ideal yöntemdir. Preovulatuvar folliküllerin büyüme ve gelişmelerinin seri USG takipleri ile izlenmesidir. Seri USG ölçümleri ile, maksimum folliküler çaptan folliküler kollapsa geçiş noktası ovulasyon zamanı olarak düşünülür. Ovulasyonun gerçekleştiğinin belirtileri:

- a) Follikül boyutunda ani düşüş
- b) Folliküldeekojenite artışı, CL formasyonun belirtileri
- c) Douglasta serbest sıvı
- d) Endometriumun trilaminer görünümünün homojen, hiperekoik, luteinize endometrium ile yer değiştirmesi (30).

**Endometrial biyopsi:** CL fonksiyonel kapasitesini değerlendirir. Progesteronun endometrium üzerine yaptığı değişiklikleri histolojik olarak göstererek ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği hakkında fikir verir. Luteal faz defekti veya kronik anovulatuvar hastalarda endometrial hiperplazi tanısı konulmasında kullanılabilir(31).

### 2.2.1.2. Anatomik faktörler

İnfertil çiftlerin %30'unda tubal veya peritoneal anormallikler saptanmaktadır. Bu anormallikler içerisinde proksimal ve distal tubal tıkanıklıklar, hidrosalpinks, pelvik

adezyonlar, hafif-ileri endometriozis, önceki tubal cerrahi, pelvikinflamatuar hastalık, tubal sterilizasyon gibi nedenler yer almaktadır. Tubal anatomi histerosalpingografi (HSG) veya laparoskopi ile değerlendirilir. Tubal sterilizasyon yapılmış olgularda mikrocerrahi ile tekrar tubalağzlaştırma mümkün olsa da kötü cerrahi prognoza sahiptir, cerrahi istemeyenlerde IVF cerrahi tedaviye alternatiftir (32). Tespit edilen hidrosalpinkste tedavi seçenekleri drenaj, distaltubalfenestrasyon ile birlikte veya tek başına proksimaltuballigasyon ve salpenjektomidir(33).Adneksiyal adezyonlar genelde infertilite ile ilişkilidir ve adezyolizis sonrası gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir (34). Cerrahi sonrası spontan gebeliklerin çoğu 6-12. ayda elde edilmektedir, daha uzun süre beklemenin faydası yoktur.

Endometriozis etkin oosit tutulumunu, uygun oosit gelişimini veya erken embriyogenezi önleyerek, bozulmuş adneksiyal anatomi ve azalmış endometrialreseptivite ile kendini gösteren infertilite nedenidir. İleri evre endometriozisde konservatif cerrahiyi takiben IVF uygun tedavi yöntemidir. Hastalarda yaş ve eşlik eden infertilite nedenleri düşünülerek tedavi planlanmalıdır (34).

### **2.2.1.3. İmmunolojik faktörler**

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45'e karşı %1-4)(15).

### **2.2.1.4. Genetik nedenler:**

Turner Sendromu, X kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilite ve fekundabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır(15).

### **2.2.1.5. Açıklanamayan infertilite:**

İnfertilitenin yaygın sebeplerinin değerlendirilmesinde kullanılan semen analizi, ovulasyonun değerlendirilmesi, tubal açıklık testi gibi incelemelerin normal gelmesi durumunda düşünülmesi gereken durumdur (35). Bu çiftlerde spontan gebe kalma oranı, infertilite sebebi belli olan çiftlere göre çok daha fazladır. Bu çiftlerde spontan gebelik oranı başvurudan sonraki yılda %13-15 oranında görülürken, sonraki iki yılda bu oran %35 civarına yükselmiştir. Ayrıca, takip eden üç yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye giren ve hiçbir adjuvan tedavi uygulanmayan genç çiftlerde bu oranın %80'lere ulaşabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Çiftlerin infertilite sebeplerini bulamamamız, hastalığın sebebi

olmadığı anlamına gelmez standart değerlendirme metodları ile gösterilemeyen sperm veya oosit fonksiyonlarında, fertilizasyonda, implantasyonda veya embriyo gelişiminde anormallikler mevcuttur. İdiopatik nedenli infertil çiftlerin tedavisi bireyselleştirilmelidir. Uygun tedavi planının seçilmesinde, kadınların yaşı ve infertilite süresi özellikle dikkate alınmalıdır (36).

#### **2.2.1.6. Erkek infertilitesi;**

Erkek faktörü, infertilite nedenlerinin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde temel değerlendirme parametresi semen analizidir ve tedavi protokolü seçiminde önemli rol oynamaktadır. Anormal semen analizi olan durumların %25'i düşük sperm motilitesi ile ilişkilidir. Semen analizinde total motil sperm sayısının 1 milyonun altında olması IVFendikasyonu koydurur. Erkek faktörü infertilitesi nedeniyle yapılan IVF başarısı sperm motilite ve morfolojisinin derecesinebağlıdır. Semen analizi sonucunun normal olması infertilite değerlendirilmesinde kadına yönelmektedir.Azospermik hastalarda obstrüktif ya da nonobstrüktifazospermiyi ayırmak için testis biyopsisi yapılır. Bilateralvasdeferens yokluğundaKistikfibrozistransmembran regülatör(CFTR) gen mutasyon analizi istenmelidir. Azospermik hastaların %10-15'inde kromozomal anomali izlenir. Bozuk semen analizinde ileri değerlendirmeyi Y kromozom mikrolelesyonları, karyotip, sperm DNA hasarı analizi oluşturur (37).

Tıbbı veya cerrahi düzeltilebilir bozukluklardan kaynaklanan kötü semen tedavi edilebilir, hafif ama önemli semen bozukluklarındaİntrauterinİnseminasyon(IUI) yapılabilir. Bunlarla tedavi mümkün olmuyor ise ejakülattan, epididimden veya testislerden elde edilen sperm (MESA, PESA, TESA, TESE) ile IVF veyaIntrasitoplasmic Sperm Injection(ICSI)uygulaması seçenek olabilir.

Total motil sperm sayısı> 10 milyon ve normal morfolojİ>%14 ise IUI için en iyi sonuçlar söz konusu olmaktadır. 1 milyondan az total motil spermde veya % 4 den az morfolojide gebelik nadir olarak oluşmaktadır(38)(37).

### **2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)**

Yardımcı üreme teknikleri infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertiliteninyolojisi, süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çifte çözüm olabilecek, ekonomik olarak da en avantajlı tekniğin uygulanmasında yarar vardır. Sık kullanılan yardımcı üreme teknikleri IUI , IVF (InvitroFertilizasyon) ve ET

(Embriyo transferi), ICSI (Intrasitoplasmik Sperm enjeksiyonu), GIFT (Gamet intrafallopian transfer), ZİFT (Zigot intrafallopian transfer), POST (Peritoneal oosit ve sperm transfer), TET (Tubal embriyo transferi)' dir(39).

### **2.3.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI)**

IUI işlemi ile özel yöntemler ile yıkanmış ve konsantre edilmiş motil spermeler ovulasyon sırasında bir katater aracılığı ile direkt olarak uterinkavite içerisine verilir. IUI; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü varlığı (oligo-astenospermi, düşük ejakülat hacmi, hipospadias, retrogradejakülasyon, erektil disfonksiyon, antisperm antikorlar), ciddi vajinismus, servikal faktör infertilitesi, evre 1 veya 2 endometriozis gibi durumlarda kullanılır. Aktif servikal, intrauterin veya pelvik infeksiyon varlığında, servikalatrezi ve ciddi oligospermi durumlarında ise IUI kontrendikasyonlarıdır. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde sadece IUI tedavisi ile siklus başına gebelik oranı yaklaşık %5' dir(39). Yapılan çalışmalarla IUI başarısının kontrollü overhiperstimulasyonu ile birlikte uygulandığında arttığı gösterilmiştir (40).

### **2.3.2. IVF (İn vitro Fertilizasyon), ICSI (Intrasitoplasmic Sperm Injection) ve ET (Embriyo transferi)**

Kısaca IVF işlemi ile kadından toplanan oosit ile erkeğin spermeleri fertilize edilir ve oluşan embriyo uterus içerisine yerleştirilir. Her altı kişiden birinde infertilite problemi olup bunların yaklaşık %10'u yardımcı üreme teknolojisine ihtiyaç duymaktadır (41). Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) arasında in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF/ET), gametin intrafallopian tüpe transferi (GİFT), zigotun intrafallopian tüpe transferi (ZİFT), intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI), intrauterin inseminasyon (IUI), mikroepididimal sperm aspirasyonu (MESA) ve testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE), preimplantasyon genetik teşhisi (PGT), verici oositlerin ve embriyoların dondurularak saklanması yer alır. Bu liste içerisinde en sık uygulananlar IVF/ET ve ICSI'dir(42). IVF/ET uygulaması, eksojengonadotropin verilmesiyle yapılan KOH sonrası transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplama işlemi, laboratuvarında sperm ile inkübe edilmesi ve oluşan embriyoların uterusatransservikal olarak transferini içermektedir(43). IVF endikasyonları arasında tubal faktör, endometriozis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünolojik nedenler yer almaktadır.

### **2.4. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH)**

KOH amacı, overlerden mümkün olduğunca çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmesidir. IVF için en ideal stimülasyon rejimi, minimal yan etkiye sahip, siklus iptal oranları en düşük, ilaç maliyeti en az, monitorizasyonu kolay ve sonucunda tekil gebeliği sağlayabilecek şekilde olmalıdır. Over kapasitesi IVF planlanan her kadında değerlendirilmelidir. 3. gün FSH düzeyi başlanacak uygun gonadotropin dozunu belirlemek için önemlidir. Transvajinal ultrasonografi ile overler incelenerek antralfolikül sayısı belirlenir. Enfeksiyöz hastalıkların taranması ve tedavisi gereklidir. İmplantasyonu etkileyecek submukozmyom, endometrial polip, sineşi tanısı için uterinkavite ultrasonografi, HSG, sonohisterografi veya ofis histeroskopi ile değerlendirilebilir.

Doğal IVF siklusunda, ekzojengonadotropinler kullanılmadan siklusun doğal seyrinde takip edilerek gelişen tek oositin midsiklus LH piki olmadan önce toplanması amaçlanır. Özellikle, poorresponder olgularda, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olanlarda ve overstimülasyonununkontrendike olduğu durumlarda faydalıdır. Ancak anormal follikülogenez, prematür LH piki ve spontanovulasyon, fertilizasyon başarısızlığı ve kötü embriyo kalitesi gibi nedenlere bağlı siklus iptal oranları yüksektir (%30). Bu durumun önüne geçmek için follikül boyutu 14 mm 'ye ulaştıktan itibaren GnRH antagonist kullanımı ve gonadotropinlerin eklenmesi (add-back tedavi) ile yeterli follikül boyutuna ulaşıldığında ekzojen HCG uygulaması yapılmaktadır(44). KOH protokolleri, hipotalamus-hipofiz-over aksınınin tedavi siklusu öncesinde baskılanıp baskılanmamasına göre uzun ve kısa protokoller olarak ikiye ayrılır.

#### **2.4.1 Uzun Protokoller**

Uzun protokolde amaç, bir önceki siklusunmidluteal döneminde gonadotropin salgılatıcı hormon analogu (GnRH-a) kullanılarak endojen LH ve FSH'nın yani endojenhipotalamus-hipofiz-over aksı fonksiyonunun baskılanması ve önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant follikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesinin engellenmesini sağlar. Ayrıca endojengonadotropinlerin baskılanması ile erken ve kontrolsüz endojen LH piki önlenir. Endojen FSH ve LH, GnRH analogunun etkisi ile baskılandığından, follikül gelişimi ekzojengonadotropin preparatlarının yardımı ile kontrollü bir şekilde gerçekleştirilecektir(45). Özellikle over rezervi azalmış ve bazal FSH düzeyi artmış, hızlı follikül geliştiren hastalarda avantaj sağlamaktadır. GnRHagonistleri olarak löprolid asetat (cilt altı enjeksiyon), nafarelin asetat (intranazal), buserelin (cilt altı veya intranazal kullanım) ve triptorelin (cilt altı enjeksiyon) kullanılır. ABD'de sıklıkla 0,5-1



mg/gün (minidoz) subkutanleuprolid asetat kullanılır, alternatif olarak daha yüksek dozlarda tek doz depo enjeksiyon da uygulanabilir. Folliküllerin senkronize bir şekilde büyümesi sayesinde birçok matür oosit elde etme imkanı sağlar. Genellikle midluteal fazda (adetin 21. Günü) başlanır, en az 14 gün süreyle GnRH analogu uygulanır. Takip eden menstruasyonun 1-3. günlerinde yapılan ultrasonografi kontrolünde 10 mm' den büyük follikül yoksa ve E2 düzeyi 50 pg/ml altında ise hipofizer desensitizasyonun tamamlandığı düşünülür, GnRH agonistine ara vermeden kanamanın 3. günü tedaviye gonadotropin eklenir. Gonadotropinlerle stimülasyona başlandığında günlük GnRH dozu yarıya düşürülür. 14 gün GnRH-a kullanımına rağmen hormonal baskılanma sağlanamaz ise E2 düzeyi 50 pg/ml altına düşünceye dek GnRH-a kullanımına devam edilir. Tedavi sürecinde serum E2 düzeyi, gonadotropin eklendikten 3-5 gün sonra yükselmeye başlar ve yükselen E2 gonadotropin dozunun over cevabı için yeterli olup olmadığını göstergesidir. Tedavinin 5-6. gününde ölçülen E2 düzeyinin 100 pg /ml seviyesi ve altında olması kullanılan gonadotropin dozunun yetersiz olduğunu düşündürür ve bu durumda doz artışı yapılmalıdır. 3 gün aralıklarla E2 düzeyi (her bir 14 mm boyutundaki follikül için 150-200 pg/ml) ve ultrasonografi ile follikül büyümesi takip edilir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında ve 14-16 mm çapında birkaç tane follikül elde etmektir. Son follikül maturasyon için 5000-10.000 IU hCG İ.M ya da 250 µg dozunda rekombinant HCG yapılmalıdır (46). En iyi gebelik sonuçları endometrial kalınlık 8-9 mm ve trilaminar (üç katlı görünüm) oluştuğunda elde edilmektedir.

Ülkemizde bu tedavi protokolünde sıklıkla kullanılan GnRH agonisti Leuprolid asetat (Lucrin® 5mg/mL) olup 1,0 mg günlük enjeksiyon dozları ile başlanır. 6-9 gün içerisinde overlerin baskılanması sağlanır ve gonadotropinlerle stimülasyona başlandığında günlük doz 0,5 mg' a düşürülür. GnRH agoniste IVF siklusundan önceki siklusun midluteal döneminde, tahmini ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra başlanır ve günlük uygulanır. GnRH agonistlerinin kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up etkileri sonucu over kistleri gelişmesi veya uzun süreli kullanıma bağlı desensitizasyon sonucu over tükenmişlik sendromu oluşturmaları yan etkileridir. GnRH analogu kullanımıyla flare-up etkisine bağlı bazı hastalarda gelişen follikül kistlerinin varlığını bazı araştırmacılar kötü ovaryan cevap, azalmış oosit ve embriyo sayısı ve daha düşük IVF başarısı ilişkili olduğunu savunmakta olsada aksini düşünen çalışmacılarda vardır (47).

#### **2.4.2. Kısa protokol (flare protokol, GnRH agonist ve eksoj gonadotropinin ardışık uygulanması):**

Bu protokollerde GnRH-a erken folliküler fazda kullanılmaya başlanır. Over rezervinin kısıtlı olduğu (poorresponder) olgularda tercih edilen standart kısa protokolde, GnRH-a (Leuprolid asetat) 1.0 mg/gün dozunda adetın 2-4. günü verilir ve daha sonra dozu 0.5 mg/gün azaltılır. Gonadotropine adetın 3. günü 150-450 IU dozunda başlanır. Follikül gelişimi takip edilerek HCG uygulama kriterlerine ulaşılmaya kadar tedaviye devam edilir.

#### **2.4.3.Çok (ultra) kısa protokol:**

Kısa protokolün bir çeşidi olarak kabul edilen çok (ultra) kısa protokolde GnRH-a tedavisi, ateşleyici etkiyi uyarmak için siklusun ilk 3 günü boyunca verilir ve ardından kesilir. Adetin 3. gününden itibaren tedaviye sadece gonadotropin ile devam edilir. Bu protokolde prematür LH artışları standart kısa veya uzun protokollere göre daha sık görülmekte olup kısa ve uzun protokole göre daha düşük başarı oranına sahiptir. Bu nedenle daha nadir uygulanır (48).

#### **2.4.4.Mikrodoseflare-up protokolü (OKS+ mikrodoz + GnRHagonist) :**

14-21 gün OKS ile supresyon yapıldıktan sonra mikrodoz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1.günü, 40µggünde 2 kez olacak şekilde başlanır ve HCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/gün) gonadotropin tedaviye eklenir.

#### **2.4.5GnRH antagonisti protokolü**

GnRH antagonistleri agonistlerden daha hızlı şekilde hipofizerdesensitizasyon sağlarlar. Hızlıca kompetitif antagonizma ile GnRH reseptörlerine bağlanıp bloke ederler ve bu etkileri 8 saat içinde geri döner. Gonadotropin ile stimülasyonamenstrüelsiklusta başlanır, folliküllerin 14 mm'ye ulaşması, prematürovulasyon riski ve siklus iptali riskiyle karşı karşıya kalınmasıyla antagoniste başlanır (fleksibl uygulama). Buna alternatif olarak diğer bir uygulama şekli ise GnRH antagonistinin spesifik bir günde, genellikle 6. günde başlanması şeklindedir (fiks uygulama). GnRH antagonisti olarak ganirelix ve cetrotrelix kullanılmaktadır. hCG günü de dahil olmak üzere ovulasyonun tetiklenmesine dek günlük 0.25 mg enjeksiyonlar cilt altı olarak uygulanır(49). Antagonist protokollerde diğer bir uygulama da stimülasyonun 7. ya da 8. günü tek doz 3 mg GnRH antagonist verilmesidir. Genelde hedef 17-18 mm çapta en az iki follikül elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16 mm arasında follikül olabilir. Bu hedefe ulaşıldığında 5000-10000 IU hCG uygulanır ve 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi yapılır. Antagonist protokolün avantajları arasında kullanılan toplam gonadotropin dozunun daha az olması ve OHSS gelişme riskinin agonist protokollere göre daha düşük olması yer alır(50),(51).

#### 2.4.6 .Klomifensitrat ve Gonadotropin

Klomifensitrat ile tedavi sonrası hala anovulatuvar olan ve klomifensitrat ile gebe kalamayan hastalarda ikinci tercih gonadotropinlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada tek başına gonadotropinlerleovulasyon indüksiyonu ile klomifensitrat ve gonadotropin kombinasyonlarıyla yapılan ovulasyon indüksiyonu karşılaştırılmış ve tek başına gonadotropinlerleovulasyon indüksiyonunun, daha yüksek gebelik oranları ve daha fazla endometrial kalınlıkla sonuçlandığı görülmüştür. Bu nedenle klomifensitrat ve gonadotropin kombinasyonları ile indüksiyonun daha kost-efektif olmasına rağmen gonadotropinlerin tek başına kullanımı önerilmiştir (52).

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifensitrat hem östrojen agonisti hem antagonisti etkileri beraberinde barındırır. Klomifensitratınhipotalamustaki östrojen reseptörlerine uzun süre bağlanması ve bloke etmesi sonucunda normal overyanhipotalamikfeedback yolun fonksiyonu azalır. Bu etki mekanizmasının GnRH salınımını artırdığı gözlenmiştir. Artan GnRH hipofizden gonadotropin salınımını uyarır. Ayrıca klomifensitrat direk olarak hipofiz ve over üzerinde etki göstererek ovulasyonu uyabilir (53). KS ovaryenstimulasyon için genelde ilk kullanılan ajandır. İlacın etki mekanizması göz önünde bulundurulursa ilacı kullanacak hastalarda hipotalamik-pitüiter-ovaryen yolun fonksiyonel olması gerekmektedir. Başlıca endikasyonuhipotalamo-hipofizer aksı normal çalışan, varolanendojen östrojen üretimine bağlı olarak progesteronla normal çekilme kanaması gerçekleştirebilen oligoanovulatuvar hastalardır.

Klomifensitrat; gebelik, aktif karaciğer hastalığı, tanı almamış genital kanama, memenin malign ve premalign lezyonları olan ve daha önceden klomifensitrata bağlı şiddetli yan etkilerin gözleendiği, psikiyatrik ve sistemik hastalıklara sahip hastalarda kontrendikedir.

Klomifensitrat ile yapılacak minimal uyarım, gelişen follikülerin sayısını artırmak için kullanılabilir. Sıklıkla 3-5. günlerde 50-100 mg/gün dozunda başlanır ve tedavi 5-8 gün devam eder(54). Klomifensitratedavisinin avantajları ucuz olması, uygulama kolaylığı ve hiperstimulasyon olasılığının düşük olmasıdır. Dezavantajları ise az sayıda follikül geliştirmesi, servikal mukus ve endometriyum üzerine olan negatif antiöstrojen etkisi, spontan

LH çıkışı veya düşük östradiol yanıtına bağlı yüksek siklus iptal oranıdır. YÜT'te tek ajan olarak çok nadiren kullanılır.

Eğer inseminasyon yapılacaksa ovulasyonun zamanının daha kesin bilinmesigerektiği için hCG kullanımı önerilebilir. Kan E2 düzeyi (follikül başına 150-250 pg/ml) ölçümü ve USG ile follikül çapının 18-20 mm'ye ulaştığının saptanması ile hCG yapılması için en uygun zaman belirlenebilir.

Tek başına klomifensitrat tedavisine göre klomifensitrat (100 mg/gün, 5 gün boyunca) ve eksojengonadotropinler (Human menopausalgonadotropin (HMG) ve saf gonadotropinler) ile yapılan ardışık tedavi, YÜT sonuçlarında daha başarılıdır (55),(56). Over yanıtını takip sıklığı, ilaç maliyeti ve overhiperstimülasyonu riski, gonadotropin salıverici hormon agonisti (GnRH-a) ile yapılan uzun protokole göre daha azdır (57),(58). Ardışık klomifensitrat/gonadotropin kullanımının, uzun protokole göre dezavantajı ise daha az oosit toplanması ve daha az embriyo elde edilmesidir (59).

Klomifensitrat ile tedavi sonrası hala anovulatar olan ve klomifensitrat ile gebe kalamayan hastalarda ikinci tercih gonadotropinlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada tek başına gonadotropinlerleovulasyon indüksiyonu ile klomifensitrat ve gonadotropin kombinasyonlarıyla yapılan ovulasyon indüksiyonu karşılaştırılmış ve tek başına gonadotropinlerleovulasyon indüksiyonunun, daha yüksek gebelik oranları ve daha fazla endometrial kalınlıkla sonuçlandığı görülmüştür. Bu nedenle KlomifenSitrat ve gonadotropin kombinasyonları ile indüksiyonun daha kost-efektif olmasına rağmen gonadotropinlerin tek başına kullanımını önerilmiştir (60)

#### **2.4.7.Tamoksifen**

Selektif olmayan bir östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen (TMX), ovulasyon indüksiyonunda klomifensitrattan daha az popülerdir ve ovulasyon indüksiyonu endikasyonu için lisanslı değildir.Genelde adetın 3.günde başlanan Tamoxifen 5 gün boyunca 20 mg/gün dozunda kullanılır. Persistananovulasyon varlığında ilacın dozu 2 aşamalı olarak 60mg/gün'e kadar çıkarılabilir.

#### **2.4.8.Aromataz inhibitörleri**

Birinci olarak postmenopozal meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri letrazol ve anastrazol, aromataz enzimini inhibe ederek ve dokulardaki östrojen biyosentezini azaltarak gonadotropin salınımını uyarır. Letrazol, FSH dozunu ve OHSS riskini azaltmak amacıyla; kontrollü overyanhiperstimulasyonda kullanılabilir. OHSS riski yüksek olan PCOS hastalarında ideal bir seçenektir(61). Yapılan çalışmalar klomifene cevap vermeyen anovuluar kadınlarda aromataz inhibitörlerinin alternatif bir tedavi olduğunu göstermiştir. Aromataz inhibitörleri aynı zamanda klomifene cevap veren ama endometrial gelişimi yetersiz kalan hastalarda da düşünülebilir.Yapılan bir kohort çalışmasında letrozol kullanılarak uyarılmış sıklulardan elde edilen gebeliklerde klomifen veya gonadotropinlere göre çoğul gebelikler daha az görülmüştür (62).

#### **2.4.9. Tedavide Monitörizasyon**

Monitörizasyondaki amaç follikülermatürasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum östrodiol, LH ölçümü ve USG kullanılır. Serum östrodiol seviyesi her zaman follikül büyümesi ile korele değildir(63).

Stimülasyondan 3-5 gün sonra serum E2 düzeyine bakılarak verilen dozun yeterli olup olmadığı değerlendirilir. Daha sonra serum E2 seviyesi takibi ve TVUSG ile overyanfolliküller değerlendirilerek alınan cevaba göre hasta 1-3 gün aralıklarla kontrole çağırılır. Amaç, ortalama 7-12 günlük bir stimülasyon dönemi sonrası en az 2 adet 16-18 mm çapta follikül elde etmektir. Endometrial kalınlık ölçümünün IVF başarısına etkisi henüz netleşmemiş olsa da endometrium kalınlığı 7 mm'nin altında olduğu zaman gebelik oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir(64). Geç folliküler fazda E2'nin bir gün önceki değerine oranla %50 civarında artması ve folliküler büyümenin 2 mm/gün olması yeterli dozun ve cevabın sağlandığını düşündürür(65).Ultrasonografide 18 mm boyutunda 2 follikül varlığında ve endometrium 7-14 mm, trilaminer görünümde ise hCG planlanır. hCG yapıldıktan 34-36 saat sonra yumurta toplama işlemi (OPU) yapılır(66).

Gonadotropin tedavisine kötü yanıt veren olgularda yani 3 veya daha az oosit elde edilen ve E2 seviyesi 500 pg/ml altında olanlarda yapılabilecekler;

- 1) Uzun protokolde yüksek dozla başlanması (en fazla 450 IU)

- 2) GnRHagonist dozunun düşürülmesi, gonadotropin başlanıp agonistin kesilmesi
- 3) Klomifensitrat ve gonadotropinler ile ardışık tedavi uygulaması
- 4) Uzun süreli GnRH analogu yerine GnRH antagonisti kullanılması
- 5) Kısa dönem GnRH analogu kullanılması vb.

#### **2.4.10.FolikülAspirasyonu**

Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra follikül aspirasyonu (oocytepick-up, OPU) işlemi gerçekleştirilir. GnRH analogları ile gerçekleştirilen bir KOH uygulamasında ovulasyonun tetiklenmesini takiben 38 saatten önce ovulasyon beklenmez. İntravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi eşliğinde transvajinal prob ve beraberinde tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile folliküller aspire edilir. 16-17 G'luk iğne yardımıyla, yaklaşık 100-200 mmHg vakum basıncında ultrasonografi eşliğinde folliküler sıvı ve oositler toplanır(67). Yeterli follikül boyut gelişimine rağmen aspire edilen folliküllerden oosit elde edilememesi boş follikül sendromu olarak adlandırılır. HCG enjeksiyonunun yapılmadığını veya yetersiz olduğunu düşündürmelidir. Tek overden oosit çıkmaması halinde siklusu kısaltmak için hCG dozu tekrar edilerek 36 saat sonra diğer overdeki folliküller aspire edilmelidir(68). Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür fakat endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu izlenebilir (69).

#### **2.4.11. Luteal Faz Desteği**

Progesteronun embriyo implantasyonu öncesi optimal endometrial maturasyon için ortamda bulunması gerekmektedir. Doğal sikluslarda steroid hormonlar ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşır, 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrual periyoddan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multiple korpus luteum varlığından dolayı fizyolojik dozların üzerindedir, ancak kısa sürelidir. IVF sikluslarında oosit toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görülmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'ın kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve luteal faz desteğinin önemi ortaya konmuştur. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun protokollerinde, tek

başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCGnin üstünlüğü olmadığı saptanmıştır (70).

Folikülaspirasyonunun ertesi günü luteal faz desteği için progesteron formları veya hCG (3 günde bir 1500-2000 IU dozunda) kullanılabilir. Oral progesteron kullanımının, vajinal (200 mg günde 3 kez) veya İ.M. (25 mg günde 1 veya 2 kez ) kullanıma göre yeterli oranda progesteron düzeyi sağlayamadığı saptanmıştır(71). hCG' nin, korpusluteumu indüklediği, progesteronu ve östrojeni arttırdığı ve etkinliğinin progesterona üstün olmadığı ve OHSS riskini de arttırdığı gösterilmiştir (72). İntramuskülerprogesteronun klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. Kas içi yapılan progesteron lokal reaksiyonlara, abselere neden olabilmektedir ancak en yüksek kan düzeyini sağlamaktadır (73). Gebelikler karşılaştırıldığında intramusküler uygulama, vajinal forma göre daha üstündür(74) . Luteal faz desteğine gebeliğin 10-12. haftasına kadar devam edilmesi önerilmektedir.

#### **2.4.12. KOH Komplikasyonları**

##### **2.4.12.1. OvaryanHiperstimulasyon Sendromu**

Ovaryanhiperstimulasyon sendromu (OHSS) ekzojengonadotropin tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. IVF-ET sikluslarının% 1-10'da görülür. hCG uygulamasından sonraki 3-7. günler arasında görülen erken OHSS, ovulasyon öncesi stimulusya aşırı cevaptır ve hCG'nin akut etkisine bağlı gelişir. hCG enjeksiyonundan 12-17 gün sonra gelişen geç OHSS ise gebelikle oluşan endojen hCG nedeniyle ve daha şiddetli seyir gösterebilir. Ovulasyon indüksiyonu sonucu çok sayıdaki follikül ve korpusluteum tarafından VEGF salınımıyla damar geçirgenliğinde artış olmakta, proteinden zengin sıvının damar dışına çıkmasıyla periton, plevrada sıvı artışı, ödem, hiperkonsantrasyon, hipovolemi, anüri, hipotansiyon ve ARDS (Akut RespiratuarDistress Sendromu) gelişebilmektedir (75). Tedavi sürecinde oluşabilecek aşırı over cevabı (yaygın ovaryan genişleme, E2 düzeyi 3000 pg/ml den fazla, follikül boyutlarında artış) halinde şiddetli OHSS 'yiengelleymek için yapılabilecekler:

- Siklus iptali
- Coasting (1-3 gün gonadotropine ara verilir, GnRH analoguna devam edilir, E2 seviyesi normale gelince hCG ile follikülmaturasyon sağlanır)
- Erken tek taraflı follikülaspirasyonu (oositler toplanır, fertilize edilir embriyolar dondurulur)

- Düşük hCG dozu kullanılması, E2 düzeyi > 3000 pg/ml ve > 5000 pg/ml ise sırayla 5000 ve 3300 IU uygulanmalıdır (76).
- hCG yerine 5000 IU veya 15.000 IU rekombinant LH kullanılması
- hCG enjeksiyonu sonrasında yüksek moleküler ağırlıklı solusyonların kullanımı (human serum albumini, HAES)
- Luteal fazda yüksek doz İ.M. progesteron kullanılması

#### **2.4.11.2. Çoğul Gebelik**

Ekzogen gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik %16-39 oranında görülür. Üçüz ve üstü gebelikler %7'sini oluşturur. Kronik düşük doz "step-up" protokol ve "step-down" protokol, multifoliküler gelişimi azaltarak, çoğul gebelik oranlarını düşürür(77)(78)(79).

#### **2.4.12.3. Abortus**

Stimüle edilmiş sikluslarda spontan abortus %15-45 oranında görülmektedir. Nedeni tam olarak anlaşılmasına rağmen, GnRH analogları ile yapılan çalışmalar, LH yüksekliğinin oosit kalitesini bozduğu ve abortus oranlarını yükselttiği öne sürülmüştür.

### **2.5. Düşük Ovaryan Rezervi Olan Hastalarda Tedavi**

Yardımcı üreme teknikleri uygulamalarında son yıllarda gerçekleşen önemli klinik gelişmelere rağmen hala gonadotropinlerle stimülasyona yeteri kadar yanıt vermeyen, normal yanıtı kadınlarla kıyaslandığında azalmış over rezervi ve düşük gebelik oranları ile karakterize, kötü yanıtı hasta (poor responder) olarak kategorize edilen tedavisi zor bir hasta grubu söz konusudur(80). Yaşla paralel olarak overlerdeki follikül sayısında fizyolojik azalma ile birlikte overlerde bulunan oosit sayısı ve kalitesinde belirgin derecede azalma olur ve bu azalma 37 yaşından sonra daha dramatik bir hal alır. Diğer taraftan, kadınların yaklaşık %10'unda çeşitli nedenlere bağlı olarak over rezervinde yaştan bağımsız olarak erken azalma görülebilir(81),(82).

Azalmış over rezervinin nedeni multifaktöryel ve heterojen olmakla birlikte; genetik, otoimmün, enfeksiyöz, metabolik veya iatrojenik nedenlerden kaynaklanabilir. Bunun yanı sıra, DOR'lu kadınların çoğu altta bilinen herhangi bir neden olmaksızın, izole ve sporadik vakalardır(83),(80). Kötü over yanıtı, gonadotropin ile ovaryan stimülasyon sonrası yetersiz matür follikül gelişimi ve buna bağlı olarak az sayıda oositin elde edilmesi olarak



tanımlanabilir. Over rezervini değerlendirmek ve kötü overyanıtını öngörebilmek için bazal FSH seviyesi, antralfolikül sayımı, serum AMH seviyesi gibi belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır. Serum inhibin B seviyeleri, AMH, AFC ve over hacmi, over rezervinin belirteçleri olarak çalışılmıştır. GAST, EFORT, CCCT gibi dinamik testler gonadotropinlere cevap ve IVF başarı şansı açısından tahmin değeri belirlenmek üzere çalışılmıştır. Ayrıca bazal over rezerv testleri FSH, inhibin B ve AFC kombinasyonu kullanımının IVF’de kötü over cevabının kuvvetli bir belirteci olduğu gösterilmiştir(84),(85),(86),(87). Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan bu belirteçlerin çoğu oosit sayısındaki bir fikir vermekle birlikte oositin kalitesini öngörmekte yetersizdir. Dolayısıyla ile, bu anlamda kadın yaşıyla en önemli belirteçtir(88).

2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology kötü over yanıtı olgularla ilişkili çalışma grubu tanımlamayı Bologna kriterleri adı altında standardize etmiştir. Buna göre, belirtilen 3 tanı kriterinden en az ikisinin olması tanı için gereklidir:

**Tablo 2. Bologna kriterleri**

1. İleri maternal yaş ( $\geq 40$ yaş) veya kötü over cevabı için herhangi bir risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, ovaryan cerrahi, vs.) varlığı
2. Daha önceden yapılan konvansiyonel stimülasyon sonrası $\leq 3$ oosit elde edilmiş olması
3. Azalmış over rezerv testi varlığı (Antralfolikül sayısı $< 5-7$ ve/veya AMH $< 1.2$ ng/mL).

Hastaların tedaviye yanıtının belirlenmesi, hasta seçerken erken başlangıçlı ovaryan yetmezlik (POF-Prematur Ovarian Failure), Kötü ovaryan yanıt (POR – Poor Ovarian Response) ve düşük ovaryan rezervi (DOR-Diminished ovarian reserve) değerlendirilir.

Erken başlangıçlı ovaryan yetmezlik ya da erken menapoz olarak değerlendirilen durum ovaryan fonksiyonun 40 yaşından önce sonlanmasıyla ilişkilidir ve üç bulgunun varlığı ile tanımlanır:

**Tablo 3. POY Tanı Kriterleri**

1. En az 4 ay süreyle amenore
2. Azalmış serum östrojen konsantrasyonu

3. Birkaç hafta arayla ölçülen en az iki örnekte 40IU/L üzerinde artmış FSH serum konsantrasyonu.

POR tanımı DOR'a daha yakın bir durumdur. Bologna ESHRE konsensusu belirtilen üç durumdan 2'si olan kadınları POR olarak tanımlamıştır. Sonuç olarak bu tanıma dahil edilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması veya bir tane ovaryansiklusa girmiş olması gerekmektedir. Bu da düşük ovaryan rezervli ve hiçbir zaman yardımcı üreme tekniği uygulanmamış genç kadınların Bologna kriterlerini karşılamamasına neden olmaktadır.

POR için risk faktörleri; ileri yaş, ileri endometriozis, ovaryan cerrahi, pelvik adezyonlar, artan vücut kitle indeksi, kronik sigara içimi, kemoterapi, radyoterapi, genital tüberküloz, pelvik enfeksiyonlar(klamidya), son yıllarda anlaşılan uterin arter embolizasyonu sayılabilir(89).

Çeşitli çalışmalarda uzun agonist protokolün aşırı ovaryansupresyondan dolayı düşük over rezervli hastalarda folliküler yanıtı azaltması veya hiç yanıt olmaması riski nedeniyle bu hasta grubunda çok tercih edilmemektedir(90),(91).Kötü over yanıtı hastalarda agonist kullanım süresinin daha kısa olduğu kısa, ultra-kısa, mini ve mikro-doza flare-up gibi protokoller tanımlanmıştır.Folliküler gelişim sırasında supresif etkilerinin olmamasından dolayı antagonistler bu hasta grubu için daha uygun görülse de, agonist ile antagonist karşılaştıran meta-analizlerde stimülasyon süresinin daha kısa olması dışında her iki protokol arasında klinik gebelik oranları, elde edilen oosit sayısı ve siklus iptal oranları açısından herhangi bir fark gösterilememiştir(91),(92).

İdeal KOH protokolleri arama, kullanılan gonadotropin dozlarını artırma, farklı gonadotropin preparatlarını deneme, tedavi sikluslarına büyüme hormonu ekleme, mikrodoz flareup veya stop GnRH agonist gibi tedavi alternatiflerini uygulama, CC-HMG kombinasyonlarını deneme, doğal sikluslara dönüş gibi girişimlerle bu hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır(93)(94).

Bir çalışmada GH reseptörü ve GH bağlayıcı protein içermeyen farelere uygulanan gonadotropin stimülasyonunda folliküler gelişim cevabı önemli ölçüde azalmıştır (95). Tüm bunlardan dolayı son zamanlarda zayıf over cevaplı ve düşük over rezervli hastalara yapılan in vitro fertilizasyon uygulamalarında tedavi protokollerine büyüme hormonu eklenmesi gündeme gelmiştir. Yapılan çeşitli meta-analizlerde, zayıf over yanıtı hastalarda gonadotropinlere büyüme hormonu eklenmesinin, gebelik oranını ve canlı doğum oranını önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (96),(97),(17),(98).GH eklenmesinin kötü cevaplı

olgularda canlı doğum oranlarını arttırdığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, literatürde GH ile ilgili çalışmalarda olgu sayısı sınırlı olup, doz ve süre çeşitlilikleri vardır(91).

## **2.6. Growth Hormon (GH):**

GH; GnRH salınımına cevap olarak hipofiz bezinden salgılanan peptid bir hormondur. GH gün içerisinde değişkenlik gösteren amplitüt ve frekanslarda ön hipofizdeki somatotrop hücreler tarafından salgılanır. Salınımı hipotalamustan salgılanan somatostatin tarafından baskılanır. GH'un gün içerisindeki maksimum sekresyonu uyku başladıktan sonra ortaya çıkar. Puberte zamanında yaşa ve cinsiyete bağımlı olarak GH salınımı en üst seviyeye çıkar ve pulsatil salınımı uyku düzeni, diyet, egzersiz ve stres ile değişkenlik gösterir (99). GH'un esas etki ettiği organ karaciğer olmakla beraber overyanfolliküllerde de insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini uyarır. IGF'ler steroidogenezin önemli düzenleyicileridir. IGF-I, hem granüloza hem de tek hücrelerinde gonadotropinlerin etkisini artırır. Kısaca büyüme hormonu IGF-1 aracılığı ile folliküler gelişimde, östrojen sentezinde ve oosit olgunlaşmasında önemli rol oynar ve gonadotropinlerin granüloza ve teka hücrelerine olan etkisini artırır (6),(7).

Granüloza hücre kültüründe gonadotropinlere IGF-1 eklenmesinin overdegonadotropin aktivitesini çeşitli yollarla arttırdığı gösterilmiştir. Bu aktiviteden sorumlu mekanizmalar; aromataz aktivite artışı, 17- $\beta$  östradiol ve progesteron seviyelerinde artış ve LH reseptör oluşumundaki artıştır(100). Buna karşın kötü over yanıtı hastalarda GH kullanımını canlı doğum oranlarında istatistiksel anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır (101). Bu metaanalizin yayınlanmasından sonra yapılan çalışmaların birinde Tesarik ve ark. (50), >40 yaş hastaların IVF programlarında GH'nun doğum oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir (102). GnRH agonist uzun protokol ile birlikte GH kullanımının KOH maliyetini yaklaşık iki kat arttırdığını, östradiol düzeyini, MII oosit sayısını, 2PN sayısını ve transfer edilen embriyo sayısını arttırdığını bildirmişlerdir(103). Bu olumlu sonuçlara karşın elde edilen sonuçların toplamda çok az hastayı içermesinden, çalışmaların gücünün yetersizliğinden ve maliyetin çok yüksek olmasından dolayı ovulasyon indüksiyonunda GH kullanımının günümüzde sadece klinik çalışmalarla sınırlı olması daha uygun görünmektedir. GH eklenmesinin kötü cevaplı

olgularda canlı doğum oranlarını arttırdığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, literatürde GH ile ilgili çalışmalarda olgu sayısı sınırlı olup, doz ve süre çeşitlilikleri vardır.(91).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımla Üreme Teknikleri Kliniğinde 2016-2019 yıllarında KOH yapılarak IVF-ETuygulanmış ve DOR tanısı konmuş hastalara ait dosyaların tüp bebek merkezi arşivinde retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, en az bir yıldır korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edemeyen hastalardan IVF endikasyonuolarak DOR tanısı almış ve bazal FSH düzeyi 12'den küçük olanlar dahil edildi. Oositlerin toplanmasından sonra herhangi bir nedenle embriyo transferi yapılmayan, DOR tanısı almamış olan ve USG' de gözüklen endometrioması olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

KOH uygulanan sıklüslerin bir kısmı somatropin (Saizen®, Serono, İtalya) eklenmiş olan hastalardan seçilirken bir kısmı isesomatotropin eklenmemiş hastalardan seçildi.

Hastalar somatropin kullanılıp kullanılmamasına göre 2 grup olarak ayrılmış ve bazı değerlendirmeler yapıldı:

Grup A: Somatropin kullanılan hastalar (n:35)

Grup B: Somatropin kullanılmayan hastalar (n:36)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda menstrüelsiklusun (indüklenmiş veya spontan) başlangıcındaki serum FSH, LH, estradiol, AMH ve AFC da içeren bazal değerlendirmeler incelendi.

Bütün hastaların tedavileri süresince kullandıkları gonadotropinlerin süresi, toplamdozu,ve günlük ortalama dozu incelendi.

Hastaların HCG uygulama gününe ait estradiol ve progesteron seviyeleri, endometrium kalınlıkları, 12mm'den ve 17mm'den büyük follikül sayıları incelenerek gruplara göre karşılaştırmalar gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastalara ait embriyoloji kayıtları incelendi. Elde edilen toplam oosit sayısı, M2 oosit yüzdesi, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo kalitesi bilgileri bu kayıtlardan elde edilerek değerlendirildi.

Tüm hastaların gebelik sonuçları incelendi ve gruplara göre değerlendirildi. Embriyo transferinden sonra serum beta-hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden ortalama 6 hafta sonra TVUSG de fetal kalp atımı mevcut olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi klinik gebelik, embriyo transferini takiben 12. hafta sonunda canlı en az bir fetüsün olması ise devam eden gebelik olarak kabul edildi. Ayrıca canlı doğum oranları kayıtlardan elde edildi.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde  $p < 0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu Çalışma 71 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4’ de gösterilmiş ve somatropin kullanılıp kullanılmamasına göre bu özellikler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda IVF endikasyonu olarak düşük over rezervi mevcuttu. Ayrıca bazı hastalarda ek olarak erkek faktör de mevcuttu. IVF endikasyonları Tablo 5’ de gösterildi.

Somatropin kullanılıp kullanılmamasına göre oluşturulan grupların stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, HCG günü ultrasonografik ve laboratuvar bulguları açısından Tablo 6’ da karşılaştırılması yapılmıştır. Bu gruplar; oosit toplanmasından sonraki embriyolojik sonuçlarına göre karşılaştırılmış ve tablo 8’ de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmına 1 embriyo transfer edilirken bir kısmına 2 embriyo transfer edilmişti. Transfer edilen embriyoların gruplara göre dağılımları tablo 9’ da gösterilmiştir.

Hastalara transfer edilen embriyo kalitelerinin gruplara göre dağılımı ve somatropin kullanılıp kullanılmamasına göre oluşturulan grupların embriyo kaliteleri açısından karşılaştırılması tablo 10’ da gösterilmiştir.

Somatropin kullanılıp kullanılmamasına göre oluşturulan grupların embriyo transferi sonrasında gebelik oranlarına göre karşılaştırılması tablo 11’ de yapılmıştır.

**Tablo 4: Hastaların bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması**

PARAMETRE	GRUP A (n=36)	GRUP B (n=35)	P DEĞERİ
-----------	---------------	---------------	----------

Hasta yaşı	37 (33,5-38)	38 (34-40)	0,484
İnfertilite süresi (yıl)	4 (2,25-6)	5 (3-7)	0,226
Bazal FSH, (IU/L)	8,39 (7,3-10,77)	9,83 (6,7-13)	0,257
Bazal LH, (mIU/mL)	4,98 (3,49-6,79)	4,55 (3,65-7,34)	0,897
Bazal E2, (pg/mL)	52,5 (44-60,75)	48 (34-68,8)	0,787
Bazal antralfolikül say ısı, (n)	4 (3-5)	3 (2-5)	0,191
AMH	0,72 (0,52-0,87)	0,72 (0,30-0,90)	0,535

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) şeklinde verilmiştir.

Mann Whitney U testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 5: Grupların infertilite nedenlerine göre değerlendirilmesi**

	GRUP A (n=36)	GRUP B (n=35)	P DEĞERİ
DÜŞÜK OVER REZERVİ	27 (%75)	32 (91,4)	0,126
DÜŞÜK OVER REZERVİ + ERKEK FAKTÖR	9 (%25)	3 (%8,6)	

Değişkenler n (%) şeklinde verilmiştir.

Ki-kare testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

İnfertilite nedenleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 6: Grupların stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, HCG günü ultrasonografik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması**

	GRUP A (n=36)	GRUP B (n=35)	P değeri
Stimülasyon süresi (gün)	8 (7-9,75)	9 (8-11)	0,717
Kullanılan toplam gonadotropin dozu (IU)	2437,5 (2268,75-3168,75)	2475 (1575-3000)	0,416
HCG günü E2 değeri (pg/ml)	761 (450-1140,25)	563,03 (218,75 - 721,25)	<b>0,04</b>
HCG günü progesteron değeri (pg/ml)	0,72 (0,45-0,97)	0,54 (0,28-0,84)	<b>0,018</b>
HCG günü endometrial	10 (±1,76)	9,88 (±2,44)	0,968

kalınlık (mm)			
HCG günü $\geq$ 12 mm follikül, (n)	4 (3-6)	3 (1-10)	0,170
HCG günü $\geq$ 17 mm follikül, (n)	2 (1-2)	2 (0-5)	0,794

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) ve ortalama $\pm$ SD şeklinde verilmiştir.

Mann Whitney U testi

P değeri  $<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

HCG günü E2 ve progesteron değeri somatropin kullanan grupta (Grup B) anlamlı olarak daha düşük olarak izlendi. Tablodaki diğer parametrelerde anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 7: Somatotropin kullanılan grupta somatotropin kullanım süresi, toplam kullanılan somatotropin dozu, ortalama somatotropin dozu**

	<b>GRUP B</b> (n=35)
Somatropin kullanım süresi	8,68 ( $\pm$ 3,69)
Toplam kullanılan somatotropin dozu	67,8 ( $\pm$ 30,5)
Ortalama somatotropin dozu	7,76 ( $\pm$ 0,95)

Değişkenler ortalama $\pm$ SD şeklinde verilmiştir

**Tablo 8: Grupların oosit toplanmasından sonraki embriyolojik sonuçlarına göre karşılaştırılması**

	<b>GRUP A</b> (n=36)	<b>GRUP B</b> (n=35)	<b>P değeri</b>
Toplam oosit sayısı (n)	4 (3-6)	3 (1-7)	0,120
M2 oosit (n)	3 (2-4)	2 (1-3)	<b>0,009</b>
M2 oosit (%)	83 (64,5-100)	75 (50-100)	0,429
Fertilizasyon (%)	75 (52-93)	71 (52-100)	0,472

Değişkenler medyan (25-75 persentil değerleri) şeklinde verilmiştir.

Kruskal-Wallis testi

P değeri  $<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı



Her iki grupta oosit toplanmasından sonraki embriyolojik değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Sadece M2 oosit sayısı GH uygulanmayan grupta daha yüksek saptanmıştır (p=0,009).

**Tablo 9: Hastalara transfer edilen embriyoların sayılarının gruplara göre dağılımı**

	<b>GRUP A (n=36)</b>	<b>GRUP B (n=35)</b>	<b>Toplam</b>	<b>P değeri</b>
1 embriyo	16(%28,5)	23(%29,8)	39	0,118
2 embriyo	20(%35,7)	12(%15,5)	32	
Toplam transfer edilen embriyo	56	47	103	

Değişkenler n (%) şeklinde verilmiştir.  
Ki-kare testi  
P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Bu çalışmaya dahil edilen 71 hastanın bir kısmına 1 embriyo, bir kısmına 2 embriyo transfer edilmiştir. Hastalara transfer edilen toplam embriyo sayısı 103'tü. Transfer edilen embriyo sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 10: Grupların embriyo kaliteleri açısından karşılaştırılması**

	<b>GRUP A</b>	<b>GRUP B</b>	<b>P değeri</b>
Grade1	28 (%50)	31 (%66)	<b>0,033</b>
Grade2	25 (%44,6)	10 (%21,3)	
Grade3	3(%5,4)	6 (%12,8)	
Toplam transfer edilen embriyo	56	57	

Değişkenler n (%) şeklinde verilmiştir.  
Ki-kare testi  
P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Embriyo kaliteleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi.(P=0,033). GrupB 'de Gradel embriyo sayısı; Grup A' dan fazla izlendi.

**Tablo 11: Embriyo transferi sonrasındaki gebelik oranları açısından grupların karşılaştırılması**

	<b>GRUP A (n=36)</b>	<b>GRUP B (n=35)</b>	<b>P değeri</b>
Kimyasal gebelik n(%)	19 (%52,8)	19 (%54,3)	1,0
Klinik gebelik n(%)	17 (%47,2)	16 (%45,7)	1,0
Devam eden gebelik n(%)	13 (%36,1)	14 (%40)	0,926
Canlı doğum n(%)	12 (%33,3)	14 /%40)	0,736

Değişkenler n (%) şeklinde verilmiştir.

Ki-kare testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının artırıldığı da anlamlı fark izlenebilir.

## 5.TARTIŞMA

GH, 25 yıldan uzun bir süredir fertilité tedavisine yardımcı olarak kullanılmaktadır, ancak GH eksikliği olan kadınların tedavisinden ayrı olarak rolü hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Kötü yanıt veren hastalarda IVF tedavisine adjuvan olarak GH eklenmesinin daha iyi KOH parametreleri ve gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığı hala tartışmalıdır (104).

Slot KA ve arkadaşları 2006'da yaptıkları bir çalışmada GH reseptörü çalışmayan farelerde primordialfollikül seviyesinin önemli oranda yüksek olduğunu saptarken, primer, preantral ve antralfollikül sayısının ise düşük izlendiğini belirtmişlerdir. GH reseptörü çalışmayan farelere uygulanan 14 günlük IGF-1 tedavisi sonrası primordialfollikül ve atrezikfollikül sayısının azaldığı ve sağlıklı AFC'nin arttığı saptanmıştır. Bu çalışma GH'un IGF-1 aracılığıyla primordialfolliküllerin gelişmesini stimüle ettiğini ve antralfollikülleri atreziye gitmekten koruduğunu göstermiştir (105). Ek olarak Kiapokou E ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma sonucunda da GH ve IGF-1'in fare oositinin olgunlaşmasında önemli derecede rol oynadığı bulunmuştur (106). Benzer şekilde bazı çalışmalar GH'un iyi embriyo kalitesi ile ilişkili olduğunu ve folliküler sıvıda artmış GH seviyesinin iyi embriyo morfolojisi ve artmış embriyo implantasyonu ile korele olduğunu saptamıştır (107), (108).

Bugüne kadar gerçekleştirilen en büyük randomize çalışma Dakhly ve arkadaşları tarafından yapılmış olup çalışmaya zayıf over yanıtı için Bologna kriterlerini karşılayan 240 hasta dahil edilmiştir. Daha önceki çalışmalarla tutarlı olarak GH kullanılan hasta grubunda daha kısa bir stimülasyon süresi, daha az FSH gereksinimi, daha fazla oosit toplanması ve daha fazla embriyo gelişimi saptanmıştır. Bununla birlikte kümülatif canlı doğum açısından GH kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında farklılık saptanmamıştır (%18,3 vs %14,7, sırasıyla) (109). Küçük ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada ise poorresponder hastalarda uzun luteal GnRH agonist protokolüne GH eklenmesinin IVF sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. GH uygulanan grupta stimülasyon süresi daha kısa bulunmuş ve total FSH dozu %21 daha düşük saptanmıştır. GH önceki siklusun luteal fazında başlanırsa daha yüksek oosit elde edileceğini ve daha yüksek fertilizasyon oranları saptanacağını bulmuşlardır. GH uygulanan grupta daha yüksek klinik gebelik gözleendiği halde kontrol grubuyla aralarında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (110).

Bizim çalışmamızda ise GH kullanılan (n=35) ve GH kullanılmayan (n=36) her iki grup arasında stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, fertilizasyon oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Canlı doğum oranı GH verilen hastalarda (%40), GH verilmeyen hastalara göre (%33,3) daha yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sadece M2 oosit sayısı GH kullanılmayan hasta grubunda kullanılanlara oranla daha yüksek bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (3 vs 2, sırasıyla). Poorresponder tanımının çeşitlilik göstermesi nedeniyle çalışmaya dahil edilme kriterleri ve GH uygulama zamanlarındaki farklılıklar öngördüğümüz gibi GH uygulamasının canlı gebelik oranlarını arttırmasına engel olmuş olabilir.

En son yayımlanan randomize çalışmalardan biri de Avustralya’da çok merkezli olarak yürütülen LIGHT çalışmasıdır. Bu çalışmaya obez olmayan 40 yaşındaki kadınlar ve önceki IVF siklusunda yüksek doz overstimülasyonuna en az bir kere zayıf yanıt veren ( $\leq 5$  oosit toplananlar) genç hastalar dahil edildi. Oosit toplama işlemi başarabilenler arasında GH uygulanan kadınlar ile plasebo alan kadınlar arasında canlı doğum açısından hiçbir fark saptanmamıştır (14,5 vs 13,7%). Aynı şekilde her iki grup arasında embriyonik gelişim açısından bir fark bulunmamıştır (111). Sonuçlar bizim bulgularımızla örtüşmektedir. Sadece bizim çalışmamızda embriyo kaliteleri arasından GH uygulanan ve uygulanmayan her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,033$ ). GH uygulanan hasta grubunda grade 1 embriyo sayısı GH uygulanmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (66 vs 50 %, sırasıyla).

Kolibianakis ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde, DOR’lu hastalarda GnRHagonisti ve gonadotropinlerle yapılan KOH’na GH eklenmesinin klinik gebeliği ve canlı doğum oranlarını arttırdığı saptanmıştır (112). 2015’te yapılan başka bir meta-analizde ise yine poorresponder hasta gruplarında yapılan IVF/ICSI sikluslarındastimülasyon protokollerine GH eklenmesinin klinik gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. GH desteğinin HCG günü serum E2 seviyesini, M2 oosit, 2PN ve elde edilen embriyo sayısını arttırdığı saptanmıştır. Buna karşın dahil edilen çalışmaların sınırlı sayıda olması ve metodolojideki farklılık nedeniyle GH verilen ve verilmeyen her iki grupta implantasyon oranı ve klinik gebelik açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (113). Bizim çalışmamızda ise HCG günü E2 ve progesteron değeri GH uygulanmayan grupta daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (761 vs 563,03 pg/ml,  $p=0,04$ , sırasıyla), (0,72 vs 0,54 pg/ml,  $p=0,018$ , sırasıyla). Sonuçlarımız diğer çalışmalarla çalışmakta

olup dahil edilen hasta sayısının azlığının bu sonuçlara yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

2017'de Li XL ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde poorresponder hastalara yapılan IVF sikluslarında KOH protokollerine GH eklenmesinin gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda GH eklenmesinin poorresponder hasta gruplarında ovaryan yanıtı arttırdığı saptanmıştır. GH uygulanan hastalarda klinik gebelik, canlı doğum oranı, toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı ve HCG günü E2 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte iptal edilen siklus sayısı, kullanılan toplam gonadotropin dozu GH uygulanan hastalarda daha düşük saptanmıştır. Subgrup analizlerinde GH eklenen hastalarda klinik gebelik ve canlı doğum oranının anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda ise kimyasal gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranı GH uygulanan hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Sonuçlarımızın güncel literatürle uyumlu olmamasının potansiyel sebepleri arasında hastalara verilen GH dozlarının farklılık göstermesi ve POR'un farklı tanımlarının olmasından dolayı hasta grupları arasında heterojenite olması olabilir.

Eftekhar ve arkadaşları poorresponder hastalarda antagonist protokolle yaptıkları IVF/ET sikluslarına GH eklenmesinin gebelik sonuçlarına etkisini incelemiştir. 82 hastanın randomize olarak 2 gruba ayrılmasıyla yapılan çalışmada bir gruba adjuvan GH eklenmiş ve diğer grup ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta her iki grupta kimyasal ve klinik gebelik oranlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (115). Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik GH uygulanmayan grupta daha yüksek saptanmış olup her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (47,2 vs 45,7%, sırasıyla). Çalışmamızda sınırlılıklarından biri de hastalara uygulanan stimülasyon protokollerinde bir standardizasyon olmamasıdır. Uygulanan stimülasyon protokol tipine göre sonuçların değişkenlik gösterebileceğini düşünmekteyiz. GH uygulanan hastalarda beklenenin aksine gebelik oranlarının yüksek çıkmasının sebeplerinden biri de bu olabilir.

POR hastalarında IVF sonuçlarını iyileştirmek için değişik tedavi yöntemleri denenmektedir. KOH protokollerine GH eklenmesi de bu seçeneklerden biridir. Çalışmamızda güncel literatürden farklı olarak GH eklenen grup ve kontrol grubu arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak bu konunun netliğe kavuşabilmesi için daha fazla hasta sayısı ile daha homojen gruplar oluşturularak yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma düşük over rezervli hastalarda uygulanan IVF tedavilerinde KOH protokollerine GH eklenmesinin gebelik sonuçlarına etkisinin araştırılması amaçlanarak planlandı.

Sonuç olarak GH uygulanan ve uygulanmayan hasta grupları karşılaştırıldığında kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Ek olarak stimülasyon süresi ve kullanılan toplam gonadotropin dozu her iki grupta benzerlik göstermiştir. Beklenilenin aksine M2 oosit sayısı ise büyüme hormonu kullanılmayan grupta daha yüksek saptanmıştır. Embryo kaliteleri açısından ise değerlendirilince ise büyüme hormonu uygulanan grupta grade 1 ve grade 3 embriyo sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

DOR'lu hastalarda tedavi protokollerine GH eklenmesinin IVF sonuçlarını ve gebelik oranlarını iyileştirebileceği düşünüldüğünden bu konunun netliğe kavuşturulabilmesi için daha fazla hasta sayısının yer aldığı randomize kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. ÖZET

**Amaç:**DOR'lukadın fertilitisini olumsuz etkileyen önemli nedenlerden biridir.DOR hastaların ekzojengonadotropinlerle yapılan stimülasyona zayıf yanıt vermesi üreme endokrinolojisindeki önemli problemlerden birini oluşturmaktadır.GH'nun IVF sonuçlarını ve gebelik oranlarını olumlu olarak etkilediği literatürde gösterilmiştir. Biz de bu çalışma DOR'lu hastalarda uyguladığımız IVF tedavilerinde KOH protokollerine GH eklenmesinin gebelik oranlarına olan etkisini araştırmayı hedefledik.

**Yöntem ve Gereç:**Çalışmaya infertilite nedeniyle IVF/ET kararı alınan hastalardan endikasyon olarak düşük over rezervi tanısı almış ve bazal FSH düzeyi 12'den küçük olan 71 hasta dahil edildi. Çalışma grubu kontrollü ovaryanhiperstimülasyon uygulanan siklulardasomatotropin uygulanan olgulardan seçilirken (Grup B; n=35), kontrol grubu ise somatotropin kullanılmayan hastalar (Grup A; n=36) seçilerek oluşturulmuştur. Her iki grup arasında embriyoloji sonuçları ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Veriler SPSS 20.0 veri tabanına aktarılarak analizler yapılmıştır.

**Bulgular:** Grup A ve Grup B'de bazal demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın bir kısmına 1 embriyo, bir kısmına 2 embriyo transfer edildi ve transfer edilen embriyo sayıları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,118$ ). Embriyo kaliteleri açısından karşılaştırıldığında ise Grup B'de grade 1 ve grade 3 embriyo sayısı Grup A'dan daha fazla izlendi ( $p=0,033$ ). Kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarının her iki grupta karşılaştırılması sonucunda ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi( $p=1,0$ ,  $p=1,0$ ,  $p=0,0,926$ ,  $p=0,736$  ,sırasıyla)

**Sonuç:** GH uygulanan grupta grade 1 embriyo sayısı anlamlı olarak daha azla saptanmıştır. GH uygulanan ve uygulanmayan her iki grupta gebelik oranları benzer olarak saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** İnfertilite, in vitrofertilizasyon, büyüme hormonu, ovaryanhiperstimülasyon, klinik gebelik

## 8. ABSTRACT

**Objective:** Diminished ovarian reserve (DOR), is one of the most significant reasons that affect female fertility.

Poor response to stimulation with exogenous gonadotropins in patients with diminished ovarian reserve is one of the major problems in reproductive endocrinology. It has been shown in the literature that growth hormone leads to better IVF results and higher pregnancy rates. In this study, we aimed to investigate the effect of growth hormone addition to controlled ovarian hyperstimulation protocols on pregnancy rates in patients with diminished ovarian reserve.

**Material and Method:** Seventy-one patients diagnosed as diminished ovarian reserve and a basal FSH level of less than 12 during IVF/ET treatment were included in the study. The study group was composed of somatotropin-treated patients (Group B; n=35) and the control group consisting of patients undergoing controlled ovarian stimulation without somatotropin (Group A; n=36). Controlled stimulation and pregnancy outcomes were compared between the two groups.

**Results:** Basal demographic, clinical and laboratory characteristics were similar between the groups ( $p > 0,05$ ).

Single embryo transfer was performed to 39 of 71 patients included in the study, and double embryo transfer was performed to rest of the patients ( $p = 0,118$ ). There was no significant difference between the groups in terms of the number of transferred embryos. Additionally, Group B had significantly higher number of grade 1 embryos compared to Group A ( $p = 0,033$ ). Chemical pregnancy, clinical pregnancy, ongoing pregnancy and live birth rates were similar between the groups ( $p = 1,0$ ,  $p = 1,0$ ,  $p = 0,0926$ ,  $p = 0,736$ , respectively).

**Conclusion:** Addition of growth hormone to controlled ovarian stimulation protocols in patients with diminished ovarian reserve may improve embryo quality.

However pregnancy rates seem to be unaffected with growth hormone addition.

**Keywords:** Infertility, in vitro fertilization, growth hormone, controlled ovarian stimulation, clinical pregnancy.



## 9.KAYNAKLAR

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. Vol. 56, Fertility and sterility. United States; 1991. p. 192–3.
2. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):952–7.
3. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 May;104(5):521–7.
4. Mohamed KA, Davies WAR, Allsopp J, Lashen H. Agonist “flare-up” versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):331–5.
5. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci.* 2011 Sep;4(3):108–13.
6. Yoshimura Y, Iwashita M, Karube M, Oda T, Akiba M, Shiokawa S, et al. Growth hormone stimulates follicular development by stimulating ovarian production of insulin-like growth factor-I. *Endocrinology.* 1994 Sep;135(3):887–94.
7. Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol.* 2001 Jan;168(1):1–23.
8. Öktem Ö, Urman B, Koç V, Hastanesi VA, Merkezi KS. REPRODÜKTİF YAFIAM SIKLUSU: FOLİKÜLOGENEZ VE MENSTRUASYON DERLEME (Review). 2010;(0533). Available from: [http://www.journalagent.com/tjod/pdfs/TJOD-37039-REVIEW\\_ARTICLE-OKTEM.pdf](http://www.journalagent.com/tjod/pdfs/TJOD-37039-REVIEW_ARTICLE-OKTEM.pdf)
9. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. South Dartmouth (MA); 2000.
10. Oehninger S, Hodgen GD. Induction of ovulation for assisted reproduction programmes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1990 Sep;4(3):541–73.
11. Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM, Tournaye H, Papanikolaou EG, Donoso P, et al. The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-

- releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):504–8.
12. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod*. 1990 Jul;5(5):537–43.
  13. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2–10.
  14. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996 Mar;65(3):503–9.
  15. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4177–88.
  16. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S264-7.
  17. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41–53.
  18. Fertility problems : assessment and treatment. 2018;(February 2013).
  19. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jan;288(6410):7–9.
  20. Quagliarello J, Arny M. Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges. *Fertil Steril*. 1986 Mar;45(3):334–7.
  21. Cooke ID, Morgan CA, Parry TE. Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1972 Jul;79(7):647–50.
  22. Jones GS, Wentz AC. The structure and function of the corpus luteum. *Clin Obstet Gynaecol*. 1976 Apr;3(1):43–61.
  23. Urman B, Yakin K. Ovulatory disorders and infertility. *J Reprod Med*. 2006 Apr;51(4):267–82.

24. No CO. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. 2014;(589):1–2.
25. Durdağ GD. Over Rezervinin Değerlendirilmesi. 2008;254–65.
26. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1989 Apr;51(4):651–4.
27. Wei HSYT, Cheng C. Detection of ovulation , a review of currently available methods. 2017;(February):238–46.
28. Barron ML, Fehring RJ. Basal body temperature assessment: is it useful to couples seeking pregnancy? *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2005;30(5):290–8.
29. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Vol. 15, Human reproduction (Oxford, England). England; 2000. p. 723–32.
30. Matijevic R, Grgic O. Predictive values of ultrasound monitoring of the menstrual cycle. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Aug;17(4):405–10.
31. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1333–43.
32. Dubuisson JB, Chapron C, Nos C, Morice P, Aubriot FX, Garnier P. Sterilization reversal: fertility results. *Hum Reprod*. 1995 May;10(5):1145–51.
33. Zeyneloglu HB. Hydrosalpinx and assisted reproduction: options and rationale for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 Jun [cited 2019 Sep 24];13(3):281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396651>
34. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Jarrell JF, McInnes RA, Wrixon W, et al. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):354–7.
35. Gelbaya TA, Potdar N, Jevc YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Feb;69(2):109–15.
36. Sadeghi MR. Unexplained infertility, the controversial matter in management of

- infertile couples. *J Reprod Infertil*. 2015;16(1):1–2.
37. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;103(3):e18–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>
  38. Lee RKK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, et al. Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*. 2002;25(5):277–80.
  39. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):207–13.
  40. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril*. 1991 Mar;55(3):457–67.
  41. Gurunath S, Pandian Z, Anderson RA, Bhattacharya S. Defining infertility-a systematic review of prevalence studies. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):575–88.
  42. Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of Louise Brown. *J Reprod Infertil*. 2013;14(3):96–109.
  43. Awadalla S, Friedman C, Schmidt G. In vitro fertilization and embryo transfer as a treatment for male factor infertility. Vol. 26, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004. 329–329 p.
  44. Cedars MI, Surey E, Hamilton F, Lapolt P, Meldrum DR. Leuprolide acetate lowers circulating bioactive luteinizing hormone and testosterone concentrations during ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 1990 Apr;53(4):627–31.
  45. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;(2):CD000061.
  46. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):390–7.
  47. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled

- ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1989 Nov;52(5):812–6.
48. Ron-El R, Herman A, Golan A, Soffer Y, Nachum H, Caspi E. Ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) protocol in comparison with the long-acting GnRH-a protocol and menotropin alone. *Fertil Steril*. 1992 Dec;58(6):1164–8.
  49. Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet (London, England)*. 2001 Nov;358(9295):1793–803.
  50. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*. 2002;8(3):279–90.
  51. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2001 Nov;265(4):175–82.
  52. Sinha S, Agrawal N. Gonadotropin Alone is a Better Drug for Ovarian Stimulation than in Combination with Clomiphene in Intrauterine Insemination. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Oct;66(5):333–8.
  53. Kessel B, Hsueh AJW. Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormone-induced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertil Steril [Internet]*. 1987;47(2):334–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)50015-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)50015-6)
  54. ACOG practice bulletin. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Number 34, February 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 May;77(2):177–88.
  55. Diamond MP, Hill GA, Webster BW, Herbert CM, Rogers BJ, Osteen KG, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin, clomiphene citrate, and combined human menopausal gonadotropin-clomiphene citrate stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986 Dec;46(6):1108–12.
  56. Dor J, Ben-Shlomo I, Levran D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S. The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1992 Nov;58(5):986–90.

57. Weigert M, Krischker U, Pohl M, Poschalko G, Kindermann C, Feichtinger W. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):34–9.
58. Williams SC, Gibbons WE, Muasher SJ, Oehninger S. Minimal ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using sequential clomiphene citrate and gonadotropin with or without the addition of a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril*. 2002 Nov;78(5):1068–72.
59. Toner JP, Brzyski RG, Oehninger S, Veeck LL, Simonetti S, Muasher SJ. Combined impact of the number of pre-ovulatory oocytes and cryopreservation on IVF outcome. *Hum Reprod*. 1991 Feb;6(2):284–9.
60. Sinha S, Agrawal N. Gonadotropin Alone is a Better Drug for Ovarian Stimulation than in Combination with Clomiphene in Intrauterine Insemination. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2016;66(5):333–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13224-015-0686-9>
61. Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1209–12.
62. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):381–6.
63. Rowe PJ, Griffin PD. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. *World Health* [Internet]. 2002;(November):01–381. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/9241590300.pdf>
64. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod*. 2000 Jun;15(6):1211–6.
65. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;(2):CD001299.

66. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv.* 1989 May;44(5):314–6.
67. Srivastava P. Transvaginal Oocyte Retrieval in IVF : Should we really be scared of the procedure ? 2018;15–7.
68. Uygur D, Alkan RN, Batuoglu S. Recurrent empty follicle syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2003 Sep;20(9):390–2.
69. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1994 Sep;9(9):1759–60.
70. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril.* 1994 Jun;61(6):1068–76.
71. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod.* 2002 Sep;17(9):2287–99.
72. Mochtar MH, Hogerzeil H V, Mol BW. Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1602–5.
73. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update.* 2000;6(2):139–48.
74. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2001 Dec;76(6):1144–9.
75. Golan A, Herman A, Weinraub Z. Ovarian hyperstimulation syndrome following D-Trp-6 luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril [Internet].* 1988;50(6):912–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60371-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60371-0)
76. Damario MA, Barmat L, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonists improves in-vitro

- fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod.* 1997 Nov;12(11):2359–65.
77. van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3597–602.
  78. Rabau E, David A, Serr DM, Mashiach S, Lunenfeld B. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1967 May;98(1):92–8.
  79. Buvat J, Buvat-Herbaut M, Marcolin G, Dehaene JL, Verbecq P, Renouard O. Purified follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome: slow administration is safer and more effective. *Fertil Steril.* 1989 Oct;52(4):553–9.
  80. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):683–9.
  81. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):147–53.
  82. Bewley S, Davies M, Braude P. Which career first? Vol. 331, *BMJ (Clinical research ed.)*. England; 2005. p. 588–9.
  83. Nelson LM. NIH Public Access - Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(11):606–14.
  84. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod.* 2005 Nov;20(11):3178–83.
  85. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of



- tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685–718.
86. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):328–36.
  87. Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):592–6.
  88. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;217(2):129–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
  89. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: A contemporary critical appraisal. *J Ovarian Res* [Internet]. 2015;8(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-015-0204-9>
  90. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, et al. Management of poor responders in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2005 Feb;10(2):235–46.
  91. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006 Nov;13(5):628–38.
  92. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2742–9.
  93. Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2003 Nov;20(11):455–60.
  94. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2003;9(1):61–76.

95. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bollere P, Coshigano K, Kopchick JJ, Kelly PA, et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology*. 2002 Oct;143(10):4104–12.
96. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(6):613–22.
97. Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y, et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2017;96(12).
98. Haydardedeoglu B, Isik AZ, Bulgan Kilicdag E. The combination of dehydroepiandrosterone, transdermal testosterone, and growth hormone as an adjuvant therapy in assisted reproductive technology cycles in patients aged below 40 years with diminished ovarian reserve. *Turkish J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;12(2):60–5.
99. Buyalos RP. Insulin-like growth factors: clinical experience in ovarian function. *Am J Med*. 1995 Jan;98(1A):55S-66S.
100. Mason HD, Martikainen H, Beard RW, Anyaoku V, Franks S. Direct gonadotrophic effect of growth hormone on oestradiol production by human granulosa cells in vitro. *J Endocrinol*. 1990 Sep;126(3):R1-4.
101. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(3):CD000099.
102. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod*. 2005 Sep;20(9):2536–41.
103. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Apr;25(4):123–7.
104. Boynukal K, Güler T. Review Article / Derleme The use of growth hormone in in vitro

- fertilization *In vitro* fertilizasyonda growth hormon kullanımı Özet. 2013;123–7.
- 105.Slot KA, Kastelijin J, Bachelot A, Kelly PA, Binart N, Teerds KJ. Reduced recruitment and survival of primordial and growing follicles in GH receptor-deficient mice. *Reproduction*. 2006 Mar;131(3):525–32.
- 106.Kiapekou E, Loutradis D, Drakakis P, Zapanti E, Mastorakos G, Antsaklis A. Effects of GH and IGF-I on the *in vitro* maturation of mouse oocytes. *Hormones (Athens)*. 2005;4(3):155–60.
- 107.Mendoza C, Cremades N, Ruiz-Requena E, Martinez F, Ortega E, Bernabeu S, et al. Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Hum Reprod*. 1999 Mar;14(3):628–35.
- 108.Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E, Cremades N, Martinez F, Bernabeu R, et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod*. 2002 Apr;17(4):1017–22.
- 109.Dakhly DMR, Bassiouny YA, Bayoumi YA, Hassan MA, Gouda HM, Hassan AA. The addition of growth hormone adjuvant therapy to the long down regulation protocol in poor responders undergoing *in vitro* fertilization: Randomized control trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Sep;228:161–5.
- 110.Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: A prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(4):123–7
- 111.Norman RJ, Alvino H, Hull LM, Mol BW, Hart RJ, Kelly T-L, et al. Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. *Reprod Biomed Online*. 2019 Jun;38(6):908–15.
- 112.Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by *in-vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(6):613–22.
- 113.Yu X, Ruan J, He LP, Hu W, Xu Q, Tang J, et al. Efficacy of growth hormone

supplementation with gonadotrophins in vitro fertilization for poor ovarian responders: An updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):4954–67.

114.Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y, et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2017;96(12).

115.Eftekhar M, Aflatoonian A, Mohammadian F, Eftekhar T. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 May;287(5):1017–21.

