

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OVÜLASYONUN AGONİST UYGULAMASI İLE TETİKLENDİĞİ TÜP  
BEBEK SİKLUSLARINDA OVUM TOPLAMA SIRASINDA İNSAN KORYONİK  
GONADOTROPİNİN SUBKUTAN UYGULAMASI İLE İNTRAKAVİTER  
UYGULAMASININ GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. LALE AKSOY**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ  
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OVÜLASYONUN AGONİST UYGULAMASI İLE TETİKLENDİĞİ TÜP  
BEBEK SİKLUSLARINDA OVUM TOPLAMA SIRASINDA İNSAN KORYONİK  
GONADOTROPİNİN SUBKUTAN UYGULAMASI İLE İNTRAKAVİTER  
UYGULAMASININ GEBELİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. LALE AKSOY**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Emek DOĞER**

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KÜ GOKAEK 2020/175 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ**

**KOCAELİ**

**2020**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
ÇİZELGELER .....	vi
ÇİZİMLER .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İnfertilite	
2.1.1. Tanımı .....	3
2.1.2. İnfertilite Nedenleri .....	3
2.1.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi .....	12
2.1.3.1. Kadının	
Değerlendirilmesi.....	12
2.1.3.2. Erkeğin Değerlendirilmesi .....	19
2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri .....	23
2.2.1. İntrauterin İnseminasyon (IUI) .....	23
2.2.2. In Vitro Fertilizasyon (IVF) .....	24
2.3. Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon (KOH) .....	26
2.3.1. Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) .....	33
2.4. Ovulasyonun Tetiklenmesi .....	35
2.5. Oosit Toplanması .....	36
2.6. Fertilizasyon .....	37
2.7. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu .....	37
2.8. Embriyo Transferi .....	37
2.9. Luteal Faz Desteği .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
4. BULGULAR .....	42
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	57
7. ÖZET .....	58
8. ABSTRACT .....	59
9. EKLER .....	60
10. KAYNAKLAR .....	62

## TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimimin başından itibaren sabrını, bilgi ve deneyimini esirgemeksizin beni destekleyen, yol göstericiliği ile kliniğimi ve hastalarımı sahiplenmeyi öğreten, içinden geçtiğimiz bu olağanüstü zamanlarda bile mesleki disiplinden vazgeçmeden hayatını kadın sağlığına ve tıp eğitimine adanmış olan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. İzzet YÜCESOY'a,

Cerrahi ve mesleğini aşkla yapan, yaptırın, öğretimimde olduğu kadar eğitimimde de çok büyük emeği olan, en zorlu vakalarda bile soğukkanlılığını ve neşesini kaybetmeden ameliyathaneyi güzelleştiren değerli hocam Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya,

Gerek ihtisas eğitimim boyunca gerekse tez danışmanım olarak bilgisini, deneyimini benden esirgemeyen; deontolojik yaklaşımı, ileri görüşlülüğü, yenilikçiliği ve bilgi birikimiyle örnek aldığım değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Emek DOĞER'e,

Kliniğimizden emekli olsa da üzerimde çok büyük emekleri olan, her zaman şefkatini, desteğini ve güvenini hissettirmiş olan değerli hocam Prof. Dr. Gülseren YÜCESOY'a; yolundan gitmekle övündüğüm, bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan hem ablam, hem hocam Dr. Öğr. Üyesi Yasemin DOĞAN'a; sabrına, hastalarına ve asistanlarına gösterdiği şefkate hayran olduğum değerli Dr. Öğr. Üyesi Özge Senem Çiçek YÜCEL'e; kendileriyle çalışmış olmaktan onur duyduğum canım ağabeylerim Uzm. Dr. Oğuz ARSLAN, Uzm. Dr. Şener GEZER ve Uzm. Dr. Alpaslan PULUR'a; her birinden mesleki olarak çok şey öğrendiğim ihtisasın zorlu yollarını birlikte aştığım sevgili uzmanlarıma, kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma; özverilerine her gün şahit olduğum, kliniğimizi iş yeri değil yuva haline getiren sevgili hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hekimliği, insanlığı ve dostluğu ile gurur duyarak bu yolda omuz omuza yürüdüğüm, her zaman ailesinin bir parçası olduğumu hissettiren canım eş kıdemim Dr. Doğukan Ömer SARAÇ'a,

Benim için bir anne olan, sevgisi ve desteğiyle hep yanımda, hep güç veren teyzem Ayşe POLATCAN'a; azmiyle her zaman örnek aldığım gurur kaynağım canım kardeşim Dr. Hale AKSOY'a; desteğini her zaman yanında hissettiğim babam Habib AKSOY'a,

Dünyanın en kutsal, en kıymetli canlısı olan kadınlar ve annelere hizmet verebilmem için hiçbir özveriden kaçınmayan, hayatını çocuklarına adanmış, en kıymetlim, annem Canan AKSOY'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. Lale AKSOY

## KISALTMALAR

**ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**AE-PCOS:** Androgen Excess and PCOS Society

**AF:** Antral folikül

**AFC:** Antral folikül sayımı

**AMH:** anti-Müllerian hormon

**ART:** Yardımcı üreme teknikleri

**ASRM:** American Society of Reproductive Medicine

**BMI:** Vücut kitle indeksi

**BVI:** Bazal vücut ısısı

**CC:** Klomifen Sitrat

**CCCT:** Klomifen Sitrat Challenge Test

**CYBH:** Cinsel yolla bulaşan hastalık

**DET:** Donmuş embriyo transferi

**E<sub>2</sub>:** Estradiol

**EFI:** Endometriosis Fertility Index

**ESHRE:** European Society of Human Reproduction and Embryology

**ET:** Embriyo transferi

**FSH:** Folikül stimulan hormon

**GIFT:** İntrafallopian gamet transfer

**GnRH:** Gonadotropin serbestleyici hormon

**GnRH<sub>a</sub>:** Gonadotropin serbestleyici hormon agonisti

**H/S:** Histeroskopi

**HA:** Hiperandrojenizm

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**hMG:** İnsan Menopozal Gonadotropini

**HSG:** Histerosalpingography

**ICSI:** İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

**IM:** intramuskuler

**IUI:** İntrauterin inseminasyon

**IV:** İntravenöz

**IVF:** In vitro fertilizasyon

**KOH:** Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon

**KT:** Kemoterapi

**L/S:** Laparoskopi

**LH:** Luteinizan Hormon

**MRI:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NICE:** National Institute for Health and Care Excellence

**NIH:** National Institute of Health

**OA:** Oligo-anovulasyon

**OAT:** Oligo-astheno-teratozoospermi

**OHSS:** Ovaryan hiperstimülasyonu sendromu

**PIH:** Pelvik enflamatuvar hastalık

**POM:** Polikistik over morfolojisi

**POY:** Prematür ovaryan yetmezlik

**PZD:** Partial zona dissection

**r- hCG:** Rekombinan insan koryogonadotropini

**r- hMG:** Rekombinant insan menopozal gonadotropini

**rFSH:** Rekombinant folikül stimulan hormon

**RT:** Radyoterapi

**SC:** Subkutan

**SERM:** Selektif östrojen reseptör modülatörü

**SIS:** Salin İnfüzyon Sonografi

**u-hCG:** Üriner insan koryogonadotropini

**VEGF:** Vasküler endotelial growth factor

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**ZD:** Zona drilling

**ZIFT:** İntrafallopian zigot transfer

## ÇİZELGELER

**Tablo 1.** Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri

**Tablo 2.** Semen kalitesine ilişkin terminoloji

**Tablo 3** OHSS Evrelemesi ve sınıflandırması

**Tablo 4.** Çalışmada yer alan hastaların dağılımı

**Tablo 5.** Grup 1 ve Grup 2'nin Karakteristik Özellikleri

**Tablo 6.** Tüm hasta gruplarında infertilite nedenlerinin dağılımı

**Tablo 7.** İnfertilite nedenlerinin gruplara göre dağılımı

**Tablo 8.** Tedavi karakteristikleri

**Tablo 9.** Grup 1 ve Grup 2'nin OPU ve fertilizasyon özellikleri

**Tablo 10.** Siklus başına embriyo transferi sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 11.** Transfer edilen embriyo sayısına göre embriyo transferi sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 12.** Grup 1 ve Grup 2'nin tekil ve çoğul gebelik yönünden karşılaştırılması

**Tablo 13.** Siklus başına OHSS gelişme sıklığı



## ÇİZİMLER

**Çizim 1.** Endometriozis Fertilite İndeksi

**Çizim 2.** Long Agonist Protokol

**Çizim 3.** Flare Protokol

**Çizim 4.** Antagonist Protokol



## RESİMLER

**Resim 1.** Polikistik over morfolojisi





## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya genelinde 48.500.000 çifti etkilediği tahmin edilen infertilite nedeniyle çiftlerin %17'si sağlık kurumlarına başvurmaktadır. <sup>[1] [2]</sup> Yıllar içinde infertilite nedeniyle başvuran çiftlerin sayısı artmış olsa da kadın infertilitesi prevalansında önemli bir değişiklik olmamıştır.

Düzenli cinsel ilişkiyle fertil çiftlerin %90'ının 1 yıl içinde gebe kalması beklenir. 2. yılın sonunda bu oran %95'tir. <sup>[3]</sup> Günümüzde 35 yaşın altındaki kadınlarda ileri tetkik başlatmak için 1 yıllık süre beklenirken, 35 yaşın üstündeki kadınlarda 6 ay sonra infertilite etiyolojisine yönelik araştırmalar başlamaktadır.

Günümüzde çiftlerin çocuk istemlerini ileri yaşlarına ertelemelerinin de etkisiyle yardımcı üreme tekniklerine (ART), her geçen yıl başvuru artmaktadır. ART tedavileri zaman alıcı, masraflı, çiftler için fiziksel ve psikolojik olarak yorucudur.

1978 yılında Louise Joy Brown'un in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemiyle dünyaya gelmesini takiben yardımcı üreme teknikleri (ART) alanında gerek yeni geliştirilen teknikler gerekse geliştirilen yeni preparatlarla gebelik başarısı artmaktadır.

IVF tedavisinde gebelik şansı kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) ile geliştirilen folikül ve toplanan oosit sayısı ile artmaktadır. KOH'la hedef çok sayıda folikül ve oosit elde etmektir. Yumurta toplanması (OPU) öncesi ovülasyonun tetiklenmesi, folikül ve oosit maturasyonu için gonadotropin releasing hormon agonisti (GnRHa) preparatların tercih edilme sıklığı artsa da insan koryogonotropik hormonu (hCG) ile oosit maturasyonunun tetiklenmesi IVF sikluslarının %75'inde tercih edilerek popülaritesini korumaktadır. <sup>[4] [5]</sup>

hCG, subkutan yolla normal kilolu hastalarda 6000 ünite dozunda uygulanmakta, obez ve morbid obez hastalarda 9000 -12000 ünite dozları tercih edilmektedir. Bu rutin uygulama tüp bebek pratiğinin ayrılmaz bir parçası olmakla beraber, KOH sırasında 25'ten fazla folikül gelişimi olan, serum estradiol seviyelerinin 5000 pg/mL seviyesinin üzerine çıktığı, zayıf ve polikistik over sendromu tanılı hastalarda, 3. boşluklarda sıvı toplanması ile karakterize tetiklemeyle ovaryan hiperstimülasyon sendromuna (OHSS) iyatrojenik olarak yol açabilmektedir. <sup>[6]</sup>

OHSS'nin ortaya çıkışı siklusun iptalini, embriyo transferinin durdurulması ve embriyonun dondurulmasını, bazı durumlarda hastaneye yatış gerektirmektedir. Her 100.000 kadında 3'ünün mortalitesiyle sonuçlanabilecek kadar ciddi bir tablo olan OHSS hastaların %9-38'inde ağır fomda seyreder ve hastaneye yatış gerektirmektedir.

hCG endometrial T- hücre apoptozunu indükleyerek immün toleransı arttırmakta, implantasyonda görev alan proteinleri düzenleyerek implantasyonun ilk aşamasını desteklemektedir. [7] [8] Yapılan çalışmalar hCG'nin intrauterin uygulanmasının endometriumun sekresyonunu olgunlaştırdığını, hCG varlığında hücre proliferasyonu ve göçünün arttığını göstermiştir. [9] [10]

OHSS'den korunmanın en iyi bilinen ve sık uygulanan yöntemi ovülasyon tetiklenmesinin hCG ile değil GnRHa uygulaması ile gerçekleştirilmesidir.

Antagonist protokol ile KOH uygulanan olgularda 25'ten fazla folikül gelişirse ovülasyonun tetiklenmesi triptorelin asetat ile yapılmakta, 36 saat sonra OPU yapılmakta, 20'den fazla oosit toplanırsa tüm embriyolar dondurulmakta, eğer 20'den az oosit toplanır ise 1500 ünite hCG subkutan veya intrakaviter yolla uygulanmakta ve embriyo transferi gerçekleştirilmektedir.

Antagonist protokolde hCG uygulamasında olduğu gibi ovülasyonun 1 mg triptorelin asetat veya leuprolid asetat ile tetiklenmesinden 36 saat sonra OPU gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem OHSS yönünden güvenli olmakla birlikte, embriyo transferi yapıldığında çok düşük gebelik oranlarına neden olmaktadır. [11] Düşük gebelik oranlarının temel sebebi GnRHa uygulaması ile yaratılan LH pikinin etkisinin çok çabuk geçmesi ve luteal faz fonksiyonlarının bozulmasıdır. Bu noktada gebelik oranlarının artırılması ve luteal fazın desteklenmesi amacıyla OPU esnasında 1500 IU hCG'nin subkutan veya intrakaviter uygulanması OHSS riskini anlamlı olarak arttırmazken gebelik eldesini anlamlı olarak arttırmaktadır. [12] Bu yöntem *dual trigger* olarak adlandırılmaktadır.

Bu çalışmamızda triptorelin asetat ile trigger yapılan hastalara eş zamanlı olarak düşük doz (1500 IU) hCG'nin intrakaviter uygulanması ile subkutan uygulanmasının gebelik sonuçları ve OHSS riski açısından farkı olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnfertilite

#### 2.1.1. Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bir hastalık olarak kategorize edilen infertilite 1 yıllık sürede korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çiftlerden biri veya her ikisinin üreme kapasitesinde bozukluk neticesinde klinik gebelik elde edememe hali olarak tanımlanmaktadır. <sup>[13]</sup>

Kontrasepsiyon olmaksızın uygun miktarda sperm maruz kalan bir kadının tek bir menstruel siklusta gebe kalma ihtimali ise fekundabilite olarak ifade edilmektedir.

Daha önce hiç gebelik elde edilmemişse primer infertilite, en az bir defa gebelik eldesinden sonra gebe kalamama halinde ise sekonder infertilite olarak sınıflandırılır.

Dünya genelinde reproduktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkilediği düşünülen infertilite aynı zamanda genç nüfusta görülen en sık 5. engellilik durumudur. <sup>[14]</sup>

#### 2.1.2. İnfertilite Nedenleri

Gebelik eldesi için başarılı bir ovulasyon, ovumun Fallop Tüpü tarafından tutulması, ovumun fertilize olması ve uterin kavite içine transferi ile uterin kaviteye implantasyonu gerektiği gibi; yeterli sayı, uygun morfoloji ve nitelikteki spermin ovulasyon zamanında ovumla karşılaşması gerekmektedir. Dolayısıyla infertilite kadın kaynaklı, erkek kaynaklı ya da her ikisi kaynaklı olabilmektedir.

Önceki epidemiyolojik çalışmalar infertiliteye neden olan durumları sıklıklarına göre gruplandırmıştı: <sup>[15]</sup>

- Erkek Faktör (%25-35),
- Tubal Faktör (%14-22),

- Ovulatuvar disfonksiyon (%10-27),
- Açıklanamayan İnfertilite (%10-17),
- Endometriozis (%5-6)

2018 yılında the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) infertilite olgularını etkenlerine göre

- %20-30'unun erkek faktörü,
- %20-35 kadın faktörü,
- %25-40'ının hem kadın hem erkek faktörü,
- %10-20 kadarında ise açıklanamayan/ idiopatik infertilite olduğunu bildirmiştir. [16]

#### **Kadın infertilitesi nedenleri:**

**Ovulatuvar disfonksiyon (%21):** Hipotalamik-hipofiz- over aksında gonadotropin ve steroid hormonların siklik üretimi ile ovulasyon için dominant folikül seçimi ve eş zamanlı olarak endometriumun implantasyona hazırlığı düzenlenir. Folikül gelişimi ve oosit maturasyonu için gereken steroid hormon üretiminde over önemli bir rol oynamaktadır. Hipofizden salgılanan folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) kontrolünde overlerde östradiol, progesteron, östron, androstenedion, testosteron ve 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron gibi steroid hormonlar ile inhibin, aktivin ve folistatin gibi peptitlerin sentezi gerçekleşmektedir.

Doğumda yaklaşık 1-2 milyon oosit bulunduran overlerde foliküllerin atrezisi sonucu puberteye ulaşıldığında folikül sayısı 300.000 kadardır. 40'lı yaşlarda oosit sayısı kritik bir seviyeye kadar azalmıştır ve sıklıkla 5. dekatın başlarına kadar menopozla sonuçlanmaktadır.

İnfertil çiftlerin %25'inde görülen ovulatuvar disfonksiyonun en sık bulgusu menstruel düzensizliktir. Ovulatuvar disfonksiyon WHO tarafından 3 kategoriye ayrılmıştır. [17]

- **Grup 1 ovulatuvar bozukluk (%10)** : Hipotalamik hipofizer yetmezlik kaynaklıdır. Hipotalamik amenore ve hipogonadotropik hipogonadizm bu gruptadır. Düşük gonadotropin seviyesi ve östrojen eksikliği nedeniyle primer ya da sekonder amenore tipik başvuru nedenidir.
- **Grup II ovulatuvar bozukluk (%85)** : Hipotalamo hipofizer aksın disfonksiyonudur. Polikistik over sendromu (PCOS) ve hiperprolaktinematik amenore bu gruptadır.
- **Grup III ovulatuvar bozukluk (%5)**: Ovaryan yetmezlik bu grupta yer almaktadır. Kadın yaşı hem spontan hem de yardımcı üreme teknikleriyle gerçekleşen konsepsiyonun tek başına en önemli belirleyicisidir. Özellikle 35 yaşından sonra fertilité kademeli olarak azalmaktadır.<sup>[18]</sup> Yaşın yanı sıra Turner Sendromu gibi gonadal disgeneziye sebep olan kromozomal anomaliler, yoğun sigara kullanımı, otomimmün hastalıklar, kemoterapi ve pelvik radyasyon öyküsü azalmış over rezervi etyolojisinde yer almaktadır. 40 yaştan önce artmış FSH ve azalmış östradiol, AMH seviyeleriyle ve azalmış antral folikül sayımıyla ortaya konulan azalmış over fonksiyonu prematür ovaryan yetmezlik (POY) olarak tanımlanmıştır. Her ne kadar fertilité azalmış olsa da POY tanısı alan kadınların %25'i spontan olarak ovüle olabilir ve %5-10'u tanı sonrası gebe kalabilmektedir.<sup>[19]</sup>

### **Polikistik Over Sendromu (PCOS):**

PCOS reproduktif çağda en sık görülen endokrin- metabolik bozukluktur. Üreme çağındaki kadınlarda görülme sıklığı %5-20 arasında bildirilmiştir.<sup>[20]</sup>

Hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH)'ın pulsatil salgısındaki bozukluk nedeniyle hipofiz bezinden LH hipersekresyonu sonucu ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm tetiklenir. PCOS'lu kadınlarda serum FSH düzeyleri genellikle normal olsa da kontrol grubundaki kadınlara göre foliküller FSH'a daha rezistanlardır. LH'ın FSH'a oranı (LH/FSH) oranı yükselmiştir ve hastaların %60'ında 2:1'in üstüne çıkmıştır.<sup>[21]</sup> Bu etki intraovaryan anti-müllerian hormon (AMH)'in artmış seviyesinden kaynaklı



olabilir. Genetik faktörlere ve daha az da olsa çevresel faktörlere bağılı olarak bu farklılıkların yaratacağı duyarlılık değişebilir.<sup>[22]</sup>

Klinik bulguları oligo-amenore, anovuluar infertilite, obezite ve hiperandrojenizmdir. İnsulin rezistansı patogeneizde önemli bir rol oynamaktadır. Overlerin ultrasonografik (USG) muayenesi karakteristik görünümü ortaya koyar: multiple (12 ve daha fazla) küçük antral folikül varlığı.

Günümüzde PCOS tanısı için kullanılan 3 kriter vardır. Bunlar: oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm (HA) ve polikistik overmorfolojisidir (POM). Oligoanovulasyona ve hiperandrojenizme neden olabilecek konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve hiperprolaktinemi gibi diğer etyolojilerin dışlanması sonrası PCOS tanısı konmalıdır.

*Resim 1. Polikistik over morfolojisi. 7 mm çaplı multiple foliküllerin periferal yerleşimiyle tipik polikistik morfoloji gösteren overin ultrasonografik görüntüsü.* <sup>[23]</sup>



Günümüzde yaygın olarak ESHRE/ASRM'nin 2003 yılındaki Rotterdam kriterleri, National Institute of Health (NIH) 1990 kriterleri ve AE-PCOS (Androgen Excess and PCOS Society) kriterleri kullanılmaktadır. <sup>[24]</sup>

### **ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003**

1. Oligo veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler

*3 kriterden ikisini içermeli*

### **NIH (1990)**

1. Oligoovulasyon  
*ve*
2. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi (ilişkili hastalıkların dışlanması ile)

### **AE-PCOS (2009)**

1. Hiperandrojenizm: hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi  
*ve*
2. Over disfonksiyonu: oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler  
*ve*
3. Diğer androjen aşırılığının ve ilişkili hastalıkların dışlanması

PCOS'lu kadınlarda fertilitenin azalması obezite, metabolik, enflamatuvar ve endokrinolojik anormalliklerin ovulatuvar fonksiyon, oosit kalitesi ve endometrial reseptivite üzerine etkileriyle açıklanabilir. Ovaryan hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi etkisiyle granuloza hücrelerinin prematür luteinizasyonu ve büyüme faktörlerinin disregülasyonu, oositlerin maturasyonunu bozabilmektedir. [25]

**Tubal patoloji (%14):** Hidrosalpenksle birlikte olan ya da tek başına tubal oklüzyon, tubaların konjenital yokluğu, divertikül, tubal duplikasyonu gibi yapısal sorunlar, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoea, genital tüberküloz, endometriozis, abdominal cerrahi sonrası komplikasyonlar tubal patolojileri oluşturmaktadır. 30 yaşın altındaki kadınlarla karşılaştırıldığında 35-39 yaşlar arasındaki kadınlarda yaş, infertilite nedeni olarak tubal faktör açısından riski arttırmaktadır ( %24.6'ye karşı %17.6) .<sup>[18]</sup>

**Endometriozis (%6):** Reprodüktif çağıdaki kadınlarda hem kronik pelvik ağrı hem de infertilite nedeni olabilen, ektopik endometrial glandların varlığıyla karakterize, östrojen bağımlı, kronik enflamatuar bir hastalıktır. Önceki çalışmalar infertil kadınların %25-%50'sinin endometriozisi olduğunu, endometriozisli kadınların ise %50'sinin infertil olduğunu öne sürmektedir. <sup>[26]</sup>

Endometriozisin pelvik anatomiye, periton fonksiyonunu, hormonal ve hücrel fonksiyonu, implantasyonu ve uterotubal transportu bozarak; endokrin ve ovulatuvar anormallik ve düşük oosit/ embriyo kalitesine sebep olarak infertiliteye yol açtığı düşünülmektedir.

Minimal- hafif endometriozisli (ASRM Evre 1-2) kadınların gebelik sonuçları klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı ve her bir IVF siklusunda elde edilen oosit sayısı açısından hastalısız kadınlarla benzerdir. Daha ileri evre endometriozisi olan kadınlar (ASRM Evre 3-4), endometriozisi olmayan kadınlarla karşılaştırıldıklarında %40 daha düşük klinik gebelik oranı, %30 daha düşük canlı doğum oranı ve her bir IVF siklusunda daha düşük sayıda oosit eldesine sahiptir.<sup>[27]</sup>

#### **Uterin Faktörler:**

Endometrial polip, endometrial hiperplazi, submüköz myomlar, uterin sineşi ve konjenital uterin anomaliler uterin faktörlerden bazılarıdır.

Günümüzdeki kanıtlar hormonal değişiklikler ve hiperinflamatuvar durumun endometrium, myometrium ve serviksle desidua ve trofoblast arasında immün-endokrin düzensizliklere neden olarak gebeliği komplike ettiğini göstermiştir.<sup>[28]</sup>

### **Erkek infertilitesi nedenleri:**

Erkek faktörü tek başına infertilite vakalarının %20-30'unun sebebiyken, bütün infertilite vakalarının %50'sine katkıda bulunmaktadır.<sup>[29]</sup>

Erkek infertilitesinde prognostik faktörler:

- İnfertilite süresi,
- İnfertilitenin primer veya sekonder oluşu,
- Semen analizidir.

Semen analizi azalmış sayıda spermatozoa (oligozoospermia), azalmış motilite (asthenozoospermi) ve morfolojik anormalliklerini (teratozoospermi) gösterir.

Sperm anormallikleri erkek infertilitesinin %30-40 kadarında sebeptir.<sup>[30]</sup>

Erkek reproduktif sisteminde spermatogenez ve testosteron gibi hormonların üretiminden testisler sorumludur.

Erkek infertilitesinde nedenler şu şekilde sınıflandırılabilir:<sup>[31]</sup>

- **Hipotalamik/Hipofizer Nedenler (%1-2)**

Kallmann Sendromu

Hemokromatozis

Genetik Hastalıklar ( Prader Willi, vb)

Hipofiz ve hipotalamus tümörleri

İnfiltratif hastalıklar

Travma, post-cerrahi, post-radyasyon

Vasküler

İlaçlar  
Kronik hastalıklar  
Obezite, vb

- **Testiküler Nedenler (%30-40)**

Klinefelter Sendromu  
Kriptoorşidizm  
Konjenital Anorşi  
Varikosel  
5-alfa redüktaz eksikliği  
Orşitler (viral, granülomatöz, chlamydia ve gonorrhea)  
İlaçlar  
İyonize radyasyon  
Çevresel toksinler  
İmmünolojik  
Travma

- **Posttestiküler Nedenler (%10-20)**

Epididimal disfonksiyon  
Vas deferen anormallikleri  
Ejakulatuar disfonksiyon

- **Sınıflandırılmayan (%40- 50)**

Anormal spermiograma neden olabilecek durumlar şu şekilde de sınıflandırılabilir:

1. **Sperm üretim anormallikleri:** Testiküler disfonksiyon bozulmuş spermatogenezin en sık nedenidir. Azalmış testiküler volüm (<15 ml her bir

testis için) ve artmış testiküler doku yoğunluğu tipik bulgulardır. FSH sıklıkla yükselmiştir (hipergonadotropik hipogonadizm); serum testosteron seviyesi ise normal sınırlarda ya da daha düşüktür.

Anorşi, testiküler disgenezi, kriptoorşidizm, Y kromozomu delesyonu, anormal karyotip gibi konjenital nedenler ya da travma, testis torsiyonu, kabakulak nedenli orşit, sitotoksik ilaçlar, radyasyon, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, varikosel gibi edinsel nedenler ya da patogenezin henüz bilinmediği idiyopatik olaylar spermatogenez bozukluğuna neden olabilir.

**2. Sperm fonksiyon anormallikleri:** Erkeklerde spermiogenez sırasında meydana gelen morfolojik farklılıklar, çeşitli yapıda spermatozoa üretimiyle sonuçlanır.

Morfolojik defektler genellikle karma defektlerdir. Anormal yapıdaki spermiler, anomalilerin tiplerine bağlı olarak genellikle düşük bir fertilizasyon potansiyeline sahiptir ve DNA'ları da anormal olabilir.

Baş defektleri, boyun ve orta parça defektleri, ana parça defekti ve aşırı rezidüel sitoplazma ile ilgili değerlendirmeler ile anormal morfoloji belirlenir.

[32]

Bazı morfolojik bozukluklar kromatin kondansasyonunda değişiklik, akrozom reaksiyonunda defekt, kuyruk motilitesinde kusur ve artmış apoptoz ve nekrozla ilişkilendirilmiştir. [33]

**3. Duktal çıkış yolu obstrüksiyonları:** Epididimin, seminal ya da ejakulatuar kanalların bilateral obstrüksiyonu nedeniyle semende ve postejakulat idrarda spermatozoa ve spermatogenetik hücreler görülemez. Testis boyutları ve serum FSH düzeyi normalken azoospermi veya ciddi oligozoospermi görülmektedir.

Epididimis agenezisi, vas deferensin bilateral veya unilateral yokluğu, ejakulator kanal obstrüksiyonu, Mullerian kistler, Young Sendromu (sinüzit, azoospermi sendromu) gibi konjenital nedenlerin yanı sıra enfeksiyon ya da cerrahi sonrası rete testis, vas deferens ya da ejakulator kanalda obstrüksiyon gerçekleşebilir.

İnfertil hastaların %2'sinde koitus başarısızlığı varken hastaların %28'inde infertilite nedeni açıklanamamaktadır.<sup>[15]</sup>

### **2.1.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi**

#### **2.1.3.1. Kadının Değerlendirilmesi:**

35 yaşın altındaki kadınlarda infertilite için değerlendirme 1 yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik olmamışsa başlamalıdır. 35 yaşın üstündeki kadınlar ise 6 aylık korunmasız ilişki sonrası gebelik oluşmaması durumunda infertilite açısından değerlendirmeye alınmalıdır.

#### **Anamnez**

İdeal olarak kadın partnerle ilk görüşme ayrıntılı bir tıbbi öykü alabilecek ve fiziksel muayeneye imkan tanıyacak yeterli süreyi tanımalıdır.

Alınan öyküde;

- İnfertilite süresi,
- Menstruel öykü,
- Geçirilmiş gebelik bilgileri,
- Bilinen tiroid ya da diğer endokrin hastalıklar,
- Koit sıklığı,
- Geçirilmiş cerrahi,
- Pelvik enflamatuar hastalık (PIH)
- Cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) öyküsü hakkında bilgi edinilebilmelidir.

#### **Fizik Muayene**

- Kilo,
- Vücut kitle indeksi (BMI),
- Vital bulgular,
- Androjen fazlalığı bulguları,
- Vajinal ve servikal anormallikler,
- Pelvik ve abdominal hassasiyet ya da kitleler,

- Uterusun boyu, şekli ve pozisyonu,
- Douglas boşluğunda hassasiyet veya nodularite değerlendirilir.

### **Ovulasyonu Saptama Yöntemleri**

Fertil pencere ovulasyondan 3-5 gün önce başlar, ovulasyondan yaklaşık 1-2 gün sonra biter. <sup>[34]</sup> Menstruel siklusun ya da ovulatuvar fonksiyonunun normal olup olmadığının değerlendirilmesinde retrospektif olarak ovulasyonu teyit eden testler yeterli olabilir ancak yardımcı üreme teknikleri için ovulasyon ve fertil pencerenin zamanı tam olarak tanımlanmalıdır.

### **Menstruel Düzen**

Menstruel sikluslarının 21-35 gün, kanamasının ise 3-7 gün arası sürüyor olması bir kadının ovule olduğunun göstergesidir. <sup>[35]</sup> Oligomenore, amenoe, polimenore veya disfonksiyonel uterin kanama gibi menstruel öykünün detayları ovulasyon olup olmamasıyla ilgili yönlendirici olabilir. Premenstruel sendromun bulguları meme hassasiyeti, akne, duygu-durum değişiklikleri gibi semptomları, dismenore ve siklusun ortasında mittelschmerz ağrısı olası ovulasyonu gösterir. Ancak oligo- anovulatuvar kadınların hepsi klinik olarak oligo-amenoreyle başvuramazlar. Ovulatuvar disfonksiyonlu bazı kadınlar sık kanama iken bazı kadınların ise siklusları görünürde düzenlidir. <sup>[36]</sup> Hirsütismusu olan ve kanamalarının düzenli olduğunu ifade eden kadınların gerçekte %40'ı oligo-anovulatuardır. <sup>[37]</sup>

### **Bazal vücut ısısı (BVI)**

Menstruel siklusun foliküler fazı süresince ovulasyonun yaklaşık 1 gün öncesine kadar bazal vücut ısısı (BVI) en düşük aralığındadır (97- 98 °C). Ovulasyonu takiben corpus luteumdan salgılanan progesteronun termojenik etkisiyle BVI 0.5- 1 °C yükselir ve luteal faz boyunca plato çizer. Corpus luteumun regresyonu ve serum progesteron seviyesinin azalmasıyla, BVI menstruel kanamanın başlaması veya 1-2 gün öncesinde en düşük aralığa döner.



Ateş, alkol, duygusal veya fiziksel stres, uyku bozuklukları, oda sıcaklığındaki değişiklikler, iklim değişikliği, oral kontraseptiflere yakın zamanda başlamış olmak veya bırakmış olmak gibi faktörler BVI'yı etkileyebilir. [38] BVI takibi çocuk istemi olan çiftlerde ovulasyonun güvenilir bir belirteci olmadığı için günümüzde önerilmemektedir. [39]

### **Servikal mukus**

Servikal mukusun görünümü menstruel siklusun fazına göre değişiklik gösterir. Fertil pencere dışında servikal mukus içeriği müsenden yoğunken, fertil pencere boyunca östrojen etkisiyle aselüler sıvı miktarı artarken müsin azalır ve sonuç olarak daha akışkan hale gelir. Ovulasyondan önceki 2- 3. günlerde hacmi oldukça artan servikal mukus ovulasyonun bir belirteci olarak kullanılmıştır. [40]

### **LH monitorizasyonu**

LH pikinin başlangıcı ovulasyondan 35- 44 saat önce gelmektedir, LH'nın serumda pik değeri iste ovulasyondan 10-12 saat tespit edilmektedir. [41]

Menstruel siklusun 10 ve 11. günleri arasında veya beklenen ovulasyon tarihinden 4 gün önce kadınlar tarafından idrar LH'ları günde 1 veya iki kez üriner LH kitleriyle test edilebilir. Doğal LH piki idrar konsantrasyonları 20 mIU/mL'den 100 mIU/mL'ye kadar farklılık gösterebilirken, idrar LH kitleri yüksek duyarlılığı sayesinde idrar konsantrasyonu 22 mIU/mL iken bile tespit LH'ı idrarda tespit edebilir. [42]

### **Midluteal Serum Progesteron**

Ovulasyonu takiben dominant folikül corpus luteuma döner ve progesteron sekrete etmeye başlar. Ovulasyon serum progesteronu ya da idrardaki metabolitlerinin ölçümüyle konfirme edilebilir. Midluteal fazda  $>3$  ng/mL serum progesteron düzeyi ovulasyonun tespiti için kullanılmaktadır. [38]

## **Ultrasonografi**

Seri ultrasonografi (USG) değerlendirmeleri ile maksimum folikül çapıyla foliküler kollaps arasındaki zamanda tespit edilebilir.

- Folikül boyutunun aniden küçülmesi ya da folikülün kaybolması
- Corpus luteum formasyonunu gösteren artmış folikül içi ekojenite
- Pelviste ya da Douglas Poşu'nda serbest sıvı
- Tri-laminer endometrium görünümünün homojen ve hiperekoik luteinize endometriumla yer değiştirmesi ovulasyonun göstergesidir. [43]

## **Over Rezervinin Değerlendirilmesi**

### **Bazal Folikül Stimulan Hormon (FSH)**

Erken foliküler faz (bazal) FSH düzey ölçümü over rezervini değerlendirmek için kullanılan hassas bir belirteçtir. [44] Serum FSH'ın yüksek seviyeleri, yaşlanmış ve daha az yanıt veren overin azalmış oosit sayısı ve azalmış estradiol (E2) üretiminin hipotalamik/hipofizer FSH üzerindeki negatif feed-back'i azalmasından kaynaklanmaktadır. Over rezervi normal olan kadınlarda erken foliküler fazda yapılan serum FSH ölçümleri ovaryen rezerve bağlı olarak salgılanan hormonlarla normal seviyede korunmaktadır. Ancak over rezervi azalmış kadınlarda ovaryen hormonlar FSH üzerinde negatif feed-back oluşturmamakta, dolayısıyla FSH'ın yükselmiş serum seviyeleri ölçülmektedir.

FSH menstruel siklusun 2.-3. gününde ölçülmektedir ve 10 mIU/mL'den küçük değerler normal kabul edilmektedir. Over rezervi azalmış kadınlarda FSH'taki erken yükselmenin estradiolü de yükseltebileceği, böylece FSH üzerine negatif-feedback göstererek FSH'ın anormal yüksekliğini maskeleyebileceği bilinmektedir.

Tek bir FSH ölçüm değerinin siklusların arasında veya siklusun içinde farklılık gösterebileceği için güvenilirlik yönünden kısıtlıdır. [45] FSH ölçümü için yüksek eşik değerler kullanıldığında poor response ya da gebelik başarısızlığını ön görme gücü tatmin

edicedir. <sup>[46]</sup> FSH ölçümünün tarama testi olarak ya da danışmanlık için kullanılması tercih edilmektedir. <sup>[47]</sup>

### **Anti-müllerian Hormon (AMH)**

Preantral ve antral foliküllerin granülosa hücrelerinden salınan AMH indirekt olarak toplam folikül sayısını temsil eder. <sup>[48]</sup> Ovaryan cevabı göstermekte AMH ve antral folikül sayımının FSH ve inhibin B'den daha iyi bir marker olduğu gösterilmiştir. <sup>[49]</sup> Menstruel siklus içinde serum AMH düzeyinde belirgin değişiklik olmaması, FSH ve inhibin B'ye üstünlük sağlar. <sup>[50]</sup> <sup>[51]</sup> Düşük over rezervi (DOR) olan kadınlarda AMH düşük seviyede ölçülürken polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda normal siklusu olan kadınlara kıyasla 2-3 kat daha yüksek ölçülmektedir.

### **İnhibin B**

Yapısal olarak AMH'a benzeyen İnhibin B hipofizer FSH salınımını baskılar. <sup>[52]</sup> 35 yaşın üzerindeki kadınlarda serum İnhibin B seviyesi oneli derecede azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. <sup>[53]</sup> GnRH ve FSH uyarısıyla düzeyi artan İnhibin B siklus boyunca ve sikluslar arasında farklılıklar göstermektedir. <sup>[54]</sup> IVF popülasyonunda poor responderları ön görmek için İnhibin B'nin alt limiti için cut-off değerinin 40- 45 pg/mL aralığında alınmasının pozitif prediktif değeri düşük (%19-22) ve negatif prediktif değeri yüksektir (%95-97). <sup>[55]</sup> İnhibin B'nin over rezervi için rutin kullanımı önerilmemektedir. <sup>[45]</sup>

### **Estradiol (E2)**

Bir over rezerv testi olarak menstruel siklusun 2, 3 veya 4. günlerinde bakılan bazal estradiol değerinin sikluslar arasında veya siklus içinde güvenilirliği düşüktür. <sup>[56]</sup> Reprodüktif yaşlanmanın bir bulgusu serum E2 düzeyindeki erken yükselmedir. Bu artış aslında daha yüksek düzeyde olan bazal FSH seviyesini normal aralığa düşürerek maskeleyebilir. Bazal E2 tek başına DOR taraması amacıyla kullanılmamalı, normal bazal serum FSH düzeyini düzeltmek için kullanılmalıdır. <sup>[45]</sup>

### **Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT)**

CCCT siklusun 5-9.günleri arasında verilen günlük 100 mg klomifen sitrat'ın (CC) öncesi menstruel siklusun 3. Gününüyle, CC sonrasında menstruel siklusun 10. Günündeki FSH ölçümlerine dayanan bir testtir. Büyüyen over foliküllerinden salınan İnhibin B ve 2, normal yanıtı olan overlerde FSH'ı baskılamak daha az sayıda folikülü olan düşük over rezervli (DOR) kadınlarda İnhibin B ve E2'nin azalmış salınımı FSH üzerinde negatif feedback'i de azaltacak ve FSH konsantrasyonları artacaktır. Klomifenle stimülasyon sonrası artan FSH düzeyi azalmış over rezervinin bir bulgusudur. Yapılan çalışmalarda stimüle FSH, bazal ve stimüle edilmiş İnhibin B ve E2 seviyelerinin sikluslar arasında farklılık göstermesi CCCT'nin güvenilir bir test olmadığını göstermiştir. [57]

### **Antral Folikül Sayımı**

Erken foliküller fazda transvajinal USG ile her iki overde gözlenen antral folikül (AF) sayılarının toplamıdır. Bazı çalışmalarda 2 boyutlu ölçümde en geniş ortalama çapı 2-10 mm olan foliküller antral folikül olarak tanımlanmaktayken bazı araştırmacılar ise en geniş ortalama çapı 3-8 mm olan folikülleri antral folikül olarak tanımlamıştır. [58] Düşük antral folikül sayımı için cutoff değerinin 3-4 folikül alınmasının poor response olarak sonuçlanmasını ön görmede spesifitesi yüksek ( %73- 100), duyarlılığının ise düşük (%9-73) olduğu DOR için düşük ve yüksek riskli IVF hasta gruplarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. [59] Ultrason cihazının kalitesi, AF sayımı yapan kişinin deneyiminin bu yöntemin düşük sensitivitesine neden olabileceği unutulmamalıdır.

### **Over Volümü**

Kadın yaşının artışıyla overlerin volümü genelde küçülür. İlerleyen yaşla birlikte over hacmi, folikül sayısı ve stromal vaskülarite belirgin olarak azalma eğilimindedir. Yine de yapılan metaanalizler over hacminin ölçümünün over rezervini değerlendirmede rutin kullanımını kullanışsız bulmuştur. [60]

### **Histerosalpingography (HSG)**

İnfertilitenin diagnostik değerlendirmesinde transvajinal ultrasonografi (TVUS) ilk tercih edilen görüntüleme olsa da anormal bulguları değerlendirmek için sonraki aşamada histerosalpingography (HSG) kullanılmaktadır. [61] [62] HSG bir kanül yardımıyla transservikal olarak kontrast madde verilerek uterus ve fallop tüplerinin X ışını altında görüntülenmesi esasına dayanır. HSG ile tubal tıkanıklık %65 duyarlılık ve %83 spesifite ile tanınabilmektedir. [63] Tubal obstrüksiyon, salpenjitis isthmica nodosa, hidrosalpenks HSG ile tanınabilir patolojilerdir. Fallop tüplerinden kontrast geçişi ve kalibrasyonlarının değerlendirilebilmesinin yanı sıra HSG ile uterin kavitenin büyüklüğü ve dolun defektleri (fibroid/ leiomyomalar, polip, adhezyonlar ve septum) hakkında fikir edinilebilir. [64] Basit, pahalı olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen bir yöntemdir.

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):**

Uterusun konjenital anomalilerde en güvenilir tanı yöntemi MRI'dır. [65] Non-invaziv ve radyasyonsuz bir görüntüleme tekniği oluşu MRI görüntülemenin avantajlarıdır. Ancak pahalı ve ulaşılması zor bir görüntüleme yöntemidir. [66]

### **Salin İnfüzyon Sonografi (SIS)**

Polip, submuköz leiomyomlar, adhezyonlar, septum ve uterin anomalileri tanımlamada salin infüzyon sonografisi (SIS) oldukça duyarlı ve spesifiktir. Transservikal kateterizasyonla uterin kaviteye salin infüzyonu yapılırken, eş zamanlı olarak USG ile kaviteye salinin doluşunun görüntülenmesi esasına dayanmaktadır.

SIS'i histeroskopiyle karşılaştıran çalışmalar uterin kavite içindeki anormallikleri tanımda duyarlılığını %87,5, spesifiteyi %100 bulmuşlardır. [67]

### **Histeroskopi (H/S)**

Bir patolojiden şüphelenildiğinde uterin kavitenin değerlendirilmesinde altın standart histeroskopedir (H/S). [68]

Uterin kavitenin direkt olarak görüntülenmesiyle kavite içindeki polip, submüköz leiomyomlar, endometrial adhezyonlar veya kalınlık artışı gibi anormalliklerin şekli, lokalizasyonu, yapısı, büyüklüğü gibi bilgileri sağlayabilmektedir. Aynı zamanda H/S izlenen herhangi bir patolojiden biyopsi almaya ve terapötik girişimde bulunmaya olanak sağlar. [69]

### **Laparoskopi (L/S)**

Tubaların değerlendirilmesi için altın standart laparoskopidir (L/S). [70] Laparoskopik yöntemle intraabdominal boşluk görüntülenebilirken peritoneal hastalık dışlanabilir ve laparoskopik cerrahiye olanak sağlar. Distal tubal hastalık ve endometriozis laparoskopik olarak tanınabilir ve tedavi edilebilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki endometriozisin erken evrelerinde yapılan laparoskopik cerrahiden sonraki ilk 9 ay içinde gebelik şansı %13 artmaktadır. [63]

#### **2.1.3.2. Erkeğin değerlendirilmesi:**

Ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, semen analizi, genetik testler ve endokrin testler yapılmalıdır.

Anamnez şunları içermelidir:

- Hastalıklar veya kullanılan ilaçlar
- Geçmişteki cerrahi girişimler
- Cinsel kapasite/ kısıtlılık
- Testosteron ya da anabolik hormon kullanımı
- Obezite
- Sigara
- Vitamin ya da antioksidan gibi gıda desteği kullanımı
- Malignite öyküsü

Fizik muayenede değerlendirilecek parametreler:

- Genel vücut yapısı (obezite, kas yapısı, virilizasyon)
- Testislerin yeri, büyüklüğü ve kıvamı
- Dual kanalların varlığı, obstrüksiyon olup olmaması
- Spermatik kord ( varikozel veya hidrozol olup olmaması yönünde)<sup>[71]</sup>

Yapılacak laboratuvar tetkikleri semen analizi, hormon tahlilleri (FSH, LH ve testosteron), üriner trakt enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar için mikrobiyolojik testleri değerlendirmelidir. Skrotal ve transrektal ultrason görüntüleme yöntemiyle testis boyutu, obstrüksiyon bulguları, varikozel, testiküler mikrolithiazis, prostat ve ejakulatuvar kanallar değerlendirilir.

Anormal sperm parametrelerinin tespit edilmesi halinde (sperm konsantrasyonu <10 milyon/mL), seksüel fonksiyon bozukluğu, endokrinopati şüphesinde ilk değerlendirmede FSH ve serum tetosteron ölçülür.

Obstruktif azospermi ve nonobstruktif azospermi ayırımında tanı için kullanılan testis biyopsisiyle elde edilen testiküler spermatozoa intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) için de kullanılabilir. <sup>[72]</sup>

### **Semen Analizi**

Semen analizi 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası ideal olarak laboratuvar şartlarında alınır. Semen analizi sayıca azalmış spermatozoa (oligozoospermi), azalmış motilite (astenozoospermi) ve morfolojik olarak anormal formları ( teratozoospermi) gösterebilir. Bu anormallikler sıklıkla bir arada bulunur ve oligo-astheno-teratozoospermi (OAT) sendromu olarak ifade edilirler.

Semenin karakteristik özelliklerinin alt limitleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Semen analizinde sperm hacmi ve pH’sı prostat bezinden gelen asidik ve seminal vezikülden gelen alkali sıvılarla sağlanır. Hacim ve pH’daki bozukluklar uygunsuz örnek, duktus obstrüksiyonu, vaz deferens yokluğu, retrograd ejakulasyon ve androjen eksikliği ile ilişkilidir.

Ejakulattaki motil sperm yüzdesi ile ifade edilen sperm motilitesinin düşüklüğü astenozoospermi olarak ifade edilir ( Tablo 2). Viabl spermelerde gözlenen immotilitenin sebebi kuyruk defektleri olabilir. Nonviabl immotil spermeler epididimal patolojiyle ilişkilidir.

Tablo 1. Semen karakteristik özelliklerinin alt referans limitleri (WHO 2010) <sup>[72]</sup>

Parametre	Alt referans limiti
<b>Semen hacmi (ml)</b>	1,5 (1,4–1,7)
<b>Toplam sperm sayısı (10<sup>6</sup> /ejakülat)</b>	39 (33–46)
<b>Sperm konsantrasyonu (10<sup>6</sup> / ml)</b>	15 (12–16)
<b>Toplam motilite (PR+NP, %)</b>	40 (38–42)
<b>İleriye doğru hareketlilik (PR, %)</b>	32 (31–34)
<b>Vitalite (canlı spermeler, %)</b>	58 (55–63)
<b>Sperm morfolojisi (normal formlar, %)</b>	4 (3,0–4,0)
<b>Uzlaşılacak diğer eşik değerler</b>	
<b>pH</b>	≥ 7,2
<b>Peroksidaz pozitif lökositler (10<sup>6</sup> /ml)</b>	< 1,0
<b>MAR testi (partiküllere bağlı hareketli spermeler, %)</b>	< 50
<b>Immunobead test (boncukların bağlandığı hareketli spermeler, %)</b>	< 50
<b>Seminal çinko (µmol/ejakülat)</b>	≥ 2,4
<b>Seminal fruktoz (µmol/ejakülat)</b>	≥ 13
<b>Seminal nötral glikozidaz (mU/ejakülat)</b>	≥ 20



*Tablo 2. Semen kalitesine ilişkin terminoloji [73]*

<b>Aspermi</b>	Semen yok (retrograd ejakülasyon var veya yok)
<b>Astenozoospermi</b>	İleri hareketli spermelerin (PR) yüzdesi alt referans limitinin altında
<b>Astenoteratozoospermi</b>	Hem ileri hareketli spermelerin (PR) hem de morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesi alt referans limitlerinden düşük
<b>Azoospermi</b>	Ejakülatta hiç sperm yok (uygulanan değerlendirme yönteminin kantitatif analiz limitine göre)
<b>Kriptoospermi</b>	Taze preparatlarda sperm olmamasına rağmen santrifüjlenmiş pellette gözlenir
<b>Hemospermi(hematospermi)</b>	Ejakülatta eritrositlerin varlığı
<b>Lökospermi (lökositospermi, piyospermi)</b>	Ejakülatta eşik değer üstünde lökosit varlığı
<b>Nekrozoospermi</b>	Ejakülatta düşük yüzdede canlı ve yüksek yüzdede cansız spermeler
<b>Normozoospermi</b>	Alt referans limitlerine eşit veya yüksek toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)*, ileriye doğru hareketli (PR) ve morfolojik olarak normal spermatozoa yüzdeleri
<b>Oligoastenozoospermi</b>	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* ve ileri hareketli spermatozoa yüzdesi
<b>Oligoastenoteratozoospermi</b>	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)*, hem ileri hareketli (PR) hem de morfolojik olarak normal spermelerin yüzdeleri
<b>Oligoteratozoospermi</b>	Alt referans limitlerinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)* ve morfolojik olarak normal spermelerin yüzdesi
<b>Oligozoospermi</b>	Alt referans limitinden düşük toplam sperm sayısı (veya raporlanan sonuca göre, konsantrasyonu)
<b>Teratozoospermi</b>	Alt referans limitinden düşük yüzdede morfolojik olarak normal spermeler

*\* Konsantrasyona göre daha öncelikli olduğundan her zaman toplam sperm sayısı tercih edilmelidir*

## 2.2. Yardımcı Üreme Teknikleri (ART)

Yardımcı üreme teknikleri (ART) hem oosit hem de spermin ya da embriyoların gebelik oluşturmak amacıyla in vitro olarak yöneten prosedürlerin bütünüdür. [74]

IVF, ICSI, gamet intrafallopian tranfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT), dondurulmuş embriyo transferi (DET) ve donör oosit kullanımları olarak sıralanabilir. IVF- embriyo transfer prosedürlerinin artan başarısı nedeniyle GIFT ve ZIFT günümüzde daha az tercih edilmektedir.

Bir ART siklusu aşağıdaki adımlardan meydana gelir:

- Çok sayıda folikül büyümesini stimüle ederken doğal siklusu baskılayıp hipofiz bezini baskılamak için ilaç uygulaması
- Over stimülasyonu için ilaç tedavisi başladıktan sonra foliküllerin büyümesinin aralıklı olarak izlenmesi
- Foliküller uygun büyüklüğe ulaştığında ovulasyonun tetiklenmesi
- Transvajinal (TV) USG eşliğinde yumurtaların toplanması, bazı erkek faktörü olgularında sperm toplanması
- İn vitro fertilizasyon (IVF) ya da intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemiyle fertilizasyonun gerçekleştirilmesi
- Embriyo kültürü prosedürleri
- Endometriumun hazırlanması, embriyo transferi için en uygun zaman, embriyo sayısı, kullanılacak kateter tipinin belirlenerek embriyonun uterusu yerleştirilmesi
- Luteal fazın progesteron, E<sub>2</sub>, hCG gibi ajanlarla desteklenmesi [75]

### 2.2.1. Intrauterin İnseminasyon (IUI)

Intrauterin inseminasyon (IUI) yıkanmış spermlerin spontan ya da indüklenmiş ovulasyon zamanında uterin kaviteye bir kateter yoluyla verilmesi esasına dayanmaktadır. Koitusa fiziksel (retrograd ejakulasyon, hipospadias) ya da psikoseksüel bir engel olması halinde, evre 1 ve 2 endometrioziste, Human ImmunHIV pozitif erkeğin spermlerinin yıkanmasının ardından veya donör sperm kullanan çiftlerde uygulanmaktadır. Servikal

faktör, hafif erkek faktör ve açıklanamayan infertilite tedavisinde ilk seçenektir. 40 yaşın altındaki kadınların yarısından fazlası 6 IUI siklusuyla, %75'i de 12 IUI siklusuyla gebe kalabilecektir. 40 yaş ve üstü erkeklerde eğer kadın yaşı 35'in üstündeyse IUI'de başarı şansı azalır. [76] Ovulasyon indüksiyonu başarı oranını arttırsa da çoğul gebelik riski de artmıştır. [77]

### 2.2.2. In Vitro Fertilizasyon (IVF)

Günümüzde gelişmiş ülkelerde gerek çocuk isteminin ileri yıllara ötelenmesi gerekse ileri yaş infertil kadınların oranının artması nedeniyle IVF/ICSI uygulanan hastaların %20-25'ini oluşturmaktadır. Kadın yaşı arttıkça gebelik şansı azalsa da IVF yöntemi genç hastalarda olduğu kadar ileri yaştaki kadınlarda da canlı gebelik oranlarını arttırmaktadır. [78]

Tubal faktör (her iki tubanın obstrükte olması), ağır erkek faktörü, düşük over rezervi ve diğer tüm infertilite sebeplerinde düşük maliyetli, daha az girişimsel tedavilerin başarısız olması halinde IVF endikedir.

40 yaş üstü kadınlarda açıklanamayan infertilite olması halinde yine IVF 1-2 siklus KOH+ IUI sonrası tercih edilmektedir. [79]

Erkek faktörü nedeniyle infertil olan çiftlerde insemine edilen sperm sayısı, sperm morfolojisi, yıkama öncesinde total sperm sayısı ve motilite oranı IUI başarısını predikte eder. IUI başarısının düşük olması halinde uygun tedavi IVF/ ICSI olacaktır.

Endometriozisli olgularda “*Endometriosis Fertility Index (EFI)*” (Çizim 1) ile hastanın spontan ya da IVF dışı yöntemlerle gebelik ihtimali değerlendirilir. EFI 10 puan üzerinden değerlendirilir, 4 puanın üzerindeki olgularda IVF dışı tedavi yöntemleri kabul edilebilir başarı oranına sahiptir. [80]

PCOS kaynaklı infertil olup başka infertilite faktörü ve yaş sınırlaması olmayan çiftlerde ovülasyonun CC, aromataz inhibitörleri, gonadotropinlerle indüksiyonu gibi tedaviler sonrasında IVF düşünülmalıdır. [81]

Çizim 1 Endometriozis Fertilité İndeksi (EFI) [82]

## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

### LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

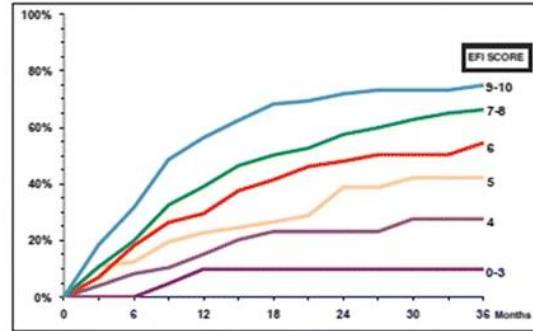
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

### ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors				
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points		
Age	If age is $\leq$ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3		
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2		
	If age is $\geq$ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0		
Years Infertile	If years infertile is $\leq$ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is $<$ 16	1		
	If years infertile is $>$ 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is $\geq$ 16	0		
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is $<$ 71	1		
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is $\geq$ 71	0		
Total Historical Factors			Total Surgical Factors				
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>	=	<input type="text"/>
			Historical		Surgical		EFI Score

### ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Çiftlerin kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve gonadlarına zarar verebilecek gonadotoksik tedaviler, üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açacak ooforektomi, orşiektomi gibi operasyonlar öncesinde ve düşük over rezervi olup henüz doğurmamış kadınlar ile ailesinde erken menopoz öyküsü olan kadınlarda üreme

hücreleri veya gonad dokuları ilerleyen zamanda IVF yoluyla gebelik elde etmek amacıyla saklanabilmektedir. [83] [84]

IVF gebeliklerinde çoğul gebelik, prematürite, düşük doğum ağırlığı, plasenta previa, preeklampsi, dekolman plasenta, gestasyonel diabet, sezaryen doğum ve konjenital anomali riskleri artmıştır. [85] [86]

Optimal gebelik sonuçları için IVF tedavisine başlamadan önce hastanın medikal değerlendirmesi yapılmalı, maternal sağlık problemleri tanımlanmalıdır. Tedavide tekil gebelik elde etmek için çabalanmalıdır. Hastalar yardımcı üreme tekniklerinin özellikle çoğul gebelikle ilgili riskler ve multifetal redüksiyon hakkında bilgilendirilmelidir.

### **2.3. Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon**

Kontrollü ovarian hiperstimulasyonda (KOH) planlanmış konsepsiyon ve inseminasyon ya da ART'de folikül aspirasyonu ile çoklu sayıda oosit elde etmek için, ovarian foliküllerin gelişimi farmakolojik ajanlarla indüklenmektedir. [13] Bu uygulamalarda en önemli hormon FSH'dır. [87] Toplanan yumurta sayısı taze IVF sikluslarında gebelik başarısını arttırmaktadır. Bir siklusta 15 oosit elde edildiğinde canlı doğum oranının (LBR) en yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. [88] Tek folikül gelişimiyle kıyaslandığında multifoliküler gelişimin canlı doğum şansı %8.4'ten %15'e yükselmektedir. [89]

Gonadotropinlerle stimülasyon yapılan hastalar verdikleri cevaba göre 3'e ayrılırlar. [90]

- 1) High responder
- 2) İntermediate responder
- 3) Poor responder

#### **Klomifen Sitrat (CC):**

Östrojene hem agonist hem de antagonist etki gösteren selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Antagonist özelliği daha baskın olduğundan hipotalamusta östrojen tarafından oluşturulan negatif feed-back'i azaltarak GnRH salınımını, dolayısıyla da hipofizer gonadotropinlerin salınımını uyarır. Overin gonadotropinlerle yeterince uyarılması sonucu bir veya daha fazla dominant folikül gelişir.

Anovulasyonda, bazen de açıklanamayan infertilitede tercih edilen CC rejimine klasik olarak menstruasyonun 2-5. günü 50 mg/ gün dozunda başlanır, gebelik oluşmaması durumunda takip eden siklusta dozu 50 mg/gün daha artırılarak en çok günde 200 mg/gün dozuna çıkılır.

Doza bağımlı olarak sıcak basması, abdominal distansiyon, bulantı/ kusma, diplopi, fotofobi ve baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

Gebelikte ve karaciğer hastalığında kontrendikedir, hastalar çoğul gebelik ihtimaline karşı bilgilendirilmelidir. [91]

### **Aromataz İnhibitörleri:**

Steroid hormonların kolesterolden dönüştüren enzim olan aromataz over, beyin, yağ dokusu, karaciğer ve meme dokusunda etki gösterir. Aromataz inhibitörleri aromataz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederken androjenlerin östrojene dönüşümünü engeller. Östrojen sentezini azaltarak periferik kanda östrojen seviyesini düşürür, endojen gonadotropinler üzerindeki negatif feed-back etki engellenir. Artan endojen gonadotropin seviyesi overde foliküllerin büyümesini stimüle eder. Azalan östrojen seviyeleriyle Aktivin sentezi artar ve FSH sentezi uyarılır. [92]

CC'yle ovulasyon indüksiyonuna karşılaştırıldığında endometriumu kalınlaştırması ve monoovulasyon geliştirir, gebelik başarısı daha yüksektir. Gonadotropinlerle birlikte kullanıldıklarında hem gonadotropin ihtiyacını azaltır hem de tek başına gonadotropinlerin sağladığı gebelik oranını değiştirmemektedir. [93]

Tercih edilen kullanım şekli letrozol için 2.5-5 mg/gün 5 gün süreyle ve anastrozol için 1 mg/ gün 5 gün süreyle kullanımdır.

Yan etkiler süreye bağlı olup kemik ve sırt ağrısı, sıcak basması, bulantı ve dispnedir.

### **Gonadotropinler (GnRH Analogları):**

GnRH kontrolünde ön hipofizden salgılanan FSH ve LH over fonksiyonlarını düzenler.[94] bu hormonlar alfa ve beta subunitlerden oluşmuştur. Beta subunitleri farklı olmak üzere alfa subunitleri ortaktır. GnRH analogları elde edilen kaynak ve LH aktivitesi olup olmamasına göre farklılık göstermektedir.

**FSH:**

Overin granüloza hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanıp aromataz aktivitesini artırır böylece androjenlerin estradiole daha hızlı dönüşmesiyle etki gösterir. Preantral folikül öncesinde FSH duyarlılığı yoktur. [95] [96].

**LH:**

Ön hipofiz benindeki gonadotrop hücreler tarafından sentezlenen LH'nın reseptörleri overin Teka Hücreleri üzerindedir. Reseptörlere hızlı ve reversible olarak bağlanan LH steroidegenezi başlatır.

LH'nın yarı ömrününün FSH'dan kısa olması nedeniyle hipofiz bezinin LH pulsusu FSH pulsundan daha fazladır.

Menstruel siklusun ortasında östrojenin yüksek ve progesteronun düşük seviyelerinde gonadotropinlerin özellikle de LH'nın ani piki gerçekleşir, bunu 36-40 saat sonra ovulasyon izler. [97]

**İnsan Menopozal Gonadotropini (hMG):**

İdrar kaynaklı hMG preparatları ilk olarak 1950'li yıllarda postmenopozal kadınların idrarlarından elde edilmiştir. Aktif bileşenleri FSH, LH ve postmenopozal kadınların hipofizlerinden sekrete olan hCG'yi içerir. LH ve hCG luteinizan hormon koryonik gonadotropin reseptörüne (LHCGR) ortak bağlanırlar. Saflaştırılmış hMG'de LH aktivitesi esas olarak hCG ile sağlanır. Eşit miktarda FSH ve LH içeren hMG'ye alternatif olarak rFSH ve saflaştırılmış üriner gonadotropinler kullanılabilir.

hMG anovulatuvar kadınlarda tek bir Graaf folikülünün, KOH uygulanan hastalarda da çok sayıda folikülün geliştirilmesi için onay almıştır.

**İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG):**

hCG plasenta kaynaklı bir hormondur ve gebe kadınların idrarından elde edilir. hCG ve LH'nın beta alt üniteleri ve etkileri oldukça benzerdir ancak hCG'nin yarı ömrü LH'dan daha uzundur. [98] İnfertilite tedavisinde foliküler olgunlaşmanın son aşamasını ve ovulasyonu tetiklemek için olduğu kadar luteal faz desteği için de kullanılmaktadır. Doğal

sikluslarda olduğu gibi hCG ile tetiklenen oosit salınımı indüksiyondan 36-40 saat sonra gerçekleşir. <sup>[99]</sup>

### **Rekombinant Gonadotropinler**

Gonadotropinlerin elde edilmesindeki zorluk, saflığının sağlanamaması ve bileşen çeşitliliğinin az olması nedeniyle rekombinant gonadotropinler geliştirilmiştir.

Günümüzde endojen FSH ile eş olan 4 tane rekombinant FSH (rFSH) molekülü vardır: Follitropin alfa, Follitropin beta, Follitropin Delta, Follitropin Epsilon.

Rekombinant LH (r-hLH) hMG ile benzer etkinliğe sahiptir. <sup>[100]</sup> Ciddi LH ve FSH yetmezliği olan kadınlarda, RT tedavilerinde suboptimal over yanıtı olan hastalarda kullanılması onaylanmıştır. <sup>[101]</sup>

Rekombinant hCG (r-hCG) ve üriner hCG (u-hCG)'yi karşılaştıran çalışmalarda toplanan oosit sayısı arasında anlamlı bir fark saptanmasa da matür oosit sayısı, serum progesteron seviyesi ve canlı doğum oranları r-hCG'de daha yüksek saptanmıştır. <sup>[102]</sup> Öte yandan ilaca bağlı yan etkiler u-hCG'de daha fazla izlenmektedir. <sup>[103]</sup>

### **GnRh Agonistleri**

GnRh agonistleri endojen GnRH'nin hipofiz bezinden LH ve FSH sekresyonundan 100-200 katı kadar aktivite gösterebilmektedir. <sup>[104]</sup> Doğal GnRH'nin yarı ömrü oldukça kısayken reseptöre bağlandıktan sonra etkisi 10-14 gün süren GnRh agonistleri önce 3-6 gün kadar süreyle gonadotropin sekresyonunu artırırlar, ardından GnRH reseptörlerinin bağlama kapasitesini hızla düşürürler. <sup>[105]</sup> Sonuç olarak hipofizer FSH ve LH miktarı ve salınımı azalır. IVF sikluslarında önde giden folikülün LH seviyesindeki dalgalanma ve ani LH pikiyle maturasyonunun engellenmesi siklusun başarısızlığıyla sonuçlanır. GnRH analogları uzun süreli kullanımda eksojen FSH ile overlerde folikül gelişimini stimüle ederken hipofizer LH'ı baskılar. <sup>[106]</sup>

### **GnRH Antagonistleri**

Endojen GnRH'la hipofizer GnRH reseptörüne yarışmalı olarak bağlanan GnRH antagonistleri, agonist etki yapmaksızın FSH ve LH'ı kısa sürede suprese eder, ardından normal endojen gonadotropin sekresyonu hızla geri döner. FSH'ya kıyasla LH'yı daha fazla baskırlar. <sup>[107]</sup>

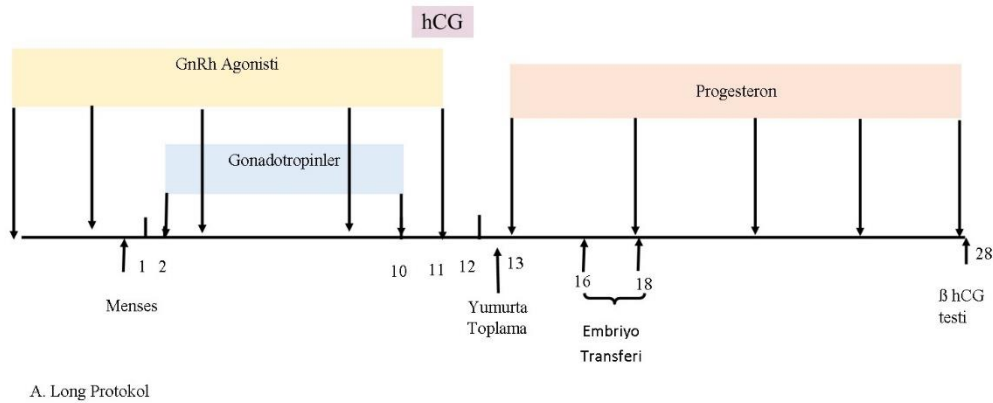


GnRH antagonistleri stimülasyon süresinin kısa ve dozlarının daha az, OHSS riskinin ve siklus iptalinin daha seyrek oluşuyla GnRH analoglarından üstündürler, siklulara daha hızlı başlanabilir. Ancak canlı doğum oranları açısından son yapılan çalışmalarda fark olmadığı görülmüştür. <sup>[108]</sup>

GnRH analogları için 3 klasik protokol vardır:

**Long agonist protokol:** Özellikle endometriozisi olan hastalarda tercih edilir. Bir önceki menstruel siklusun luteal fazında (21. günde) agonistin ateşleme etkisi, endojen FSH dolayısıyla LH pikinin ve ovulasyonun ve dominant folikül seçiminin baskılanması aynı zamanda senkron folikül gelişmesi amacıyla GnRH agonisti başlanır, hCG uygulama gününe kadar devam edilir. <sup>[109]</sup> GnRH agonistlerinin kombine oral kontraseptiflerle (KOK) birlikte bir önceki siklusta başlanması hem fonksiyonel over kistlerinin oluşumunu azaltır hem de aynı gelişim aşamasındaki foliküllerin olgunlaşmasını sağlar (Çizim 2).

Çizim 2 Long Agonist Protokol



*Williams Jinekoloji'den <sup>[110]</sup> uyarlanmıştır.*

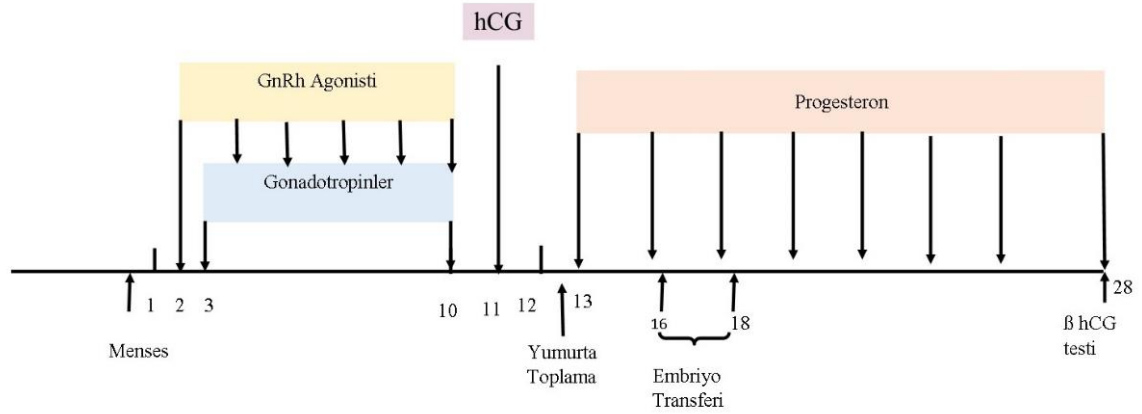
**Antagonist protokol:** OHSS riskini taşıyan hastalarda, acil fertilitate koruyucu tedavi alacak kadınlarda rastgele/luteal fazda tercih edilir. Daha az enjeksiyon gerektirmesi, düşük ilaç maliyeti, OHSS riskini azaltması ve GnRH agonistleri ile tetiklenebilmesi avantaj sağlar. Siklusun 1-3. Günleri arasında serum E2 düzeyi 50 pg/mL altında ve 12mm'den büyük folikül yoksa başlanır. Gonadotropin dozu hastaya göre belirlenir (150-

300 IU/gün). Önde giden folikülün büyüklüğü 13-14 mm'e ulaştığında ya da serum E2 seviyesi 400-600 pg/mL'nin üzerine çıktığında tedaviye eklenen 0.25 mg GnRh antagonisti (Cetoreliks veya Ganireliks) tedaviye eklenir ve hCG gününe kadar devam edilir (Çizim 4).

**Flare protokol:** Düşük yanıtı olan veya leuprolid asetatın agonistik etkisine aşırı duyarlılık gösteren hastalarda tercih edilir. <sup>[110]</sup> Mens kanamasının 3. günü OKS kullanımına başlanır ve 21 gün aralıksız kullanılır. OKS bittikten 5-6 gün ya da mens kanamasının 3. Gününde GnRH agonist (leuprolid asetat) ve gonadotropin tedavisi başlanır (Çizim 3).

ART uygulamalarında tercih edilecek protokol genellikle doktorun kararına göre belirlenir. Bu karar her bir tedavi seçeneğinin faydaları ve kısa dönem sonuçları ve hastanın stimülasyona vereceği cevaba dayanmaktadır. <sup>[90]</sup>

Çizim 3. Flare Protokol



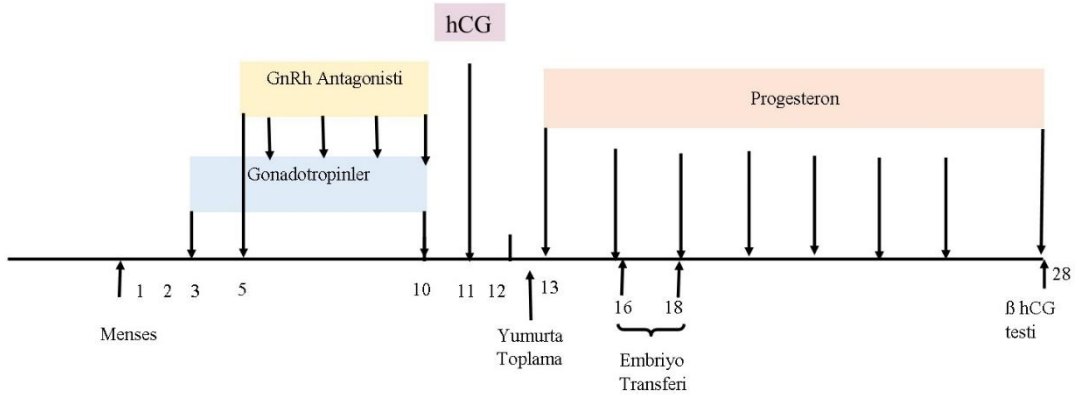
B. Flare Protokol

*Williams Jinekoloji'den <sup>[110]</sup> uyarlanmıştır.*

Tedaviye başlarken menstruel siklusun 2. veya 3. gününde bazal USG incelemesi ile antral folikül (AF) sayımı ve kist olup olmadığı kontrol edilirken aynı gün bazal östrojen ve progesteron değerleri de ölçülür.

Kontrollü hiperstimülasyon sikluslarında başlangıç gonadotropin ve klomifen dozları, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan başlangıç dozlarından daha yüksektir. [111] Çoğu protokolda adetın 2-3.günü başlanan gonadotropin dozlarına over yanıtı serum östradiol düzeyi ve transvajinal USG ile değerlendirilir. Endometrium kalınlığı  $\geq 8$  mm ve en az 2 folikülün ortalama çapı 17 mm'e ulaştığında ovulasyon tetiklenir. [112]

Çizim 4. Antagonist Protokol



C. Antagonist Protokolü

Williams Jinekoloji'den [110] uyarlanmıştır.

#### ART dışı siklularda

- E2 seviyesi 1000-2500 pg/mL,
- 3 veya daha fazla sayıda  $\geq 16$  mm büyüklükte foliküller  
veya
- 2 veya daha fazla sayıda  $\geq 16$  mm büyüklükte foliküller ve  $\geq 14$  mm 2 veya daha fazla sayıda folikül varlığında siklus iptal edilmelidir. [113]

### 2.3.1. Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS)

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) luteal fazda ya da erken gebelikte meydana gelen iatrojenik bir komplikasyondur. Yardımcı üreme tekniklerinde uygulanan kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) ile daha fazla oosit geliştirilmesi ve toplanması amaçlanmaktadır dolayısıyla OHSS gelişme riski artar. OHSS sıklıkla insan koryogonadotropini (hCG) uygulanmasıyla folikül çatlatılması indüksiyonundan birkaç gün sonra meydana gelir. Folikül çatlatma, klomifen sitrat (CC) veya gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri/antagonistleriyle birlikte gonadotropinlerle medikal olarak indüklenmiştir.

Erken başlangıçlı OHSS’de sebep eksojen hCG iken geç başlangıçlı OHSS’de etken gebeliğin sebep olduğu endojen hCG’dir.

OHSS abdominal distansiyon ve rahatsızlık hissiyle başlayıp 1/30.000 oranında ölümlerle sonuçlanabilecek bir tablodur.<sup>[114]</sup> İlerleyen aşamalarda periton, plevra ve perikardda proteinden zengin eksuda vasfında sıvı birikerek intravasküler hacim kaybı ve hemokonsantrasyonun neden olduğu vazokonstriktör ve antinatriüretik faktörler, ciddi hipoalbüminemi, oligüri ve elektrolit bozukluklarını aktive eder.

Patofizyolojide vasküler endotelial growth factor (VEGF)’nin neden olduğu kapiller geçirgenlik artışı ve buna bağlı olarak 3. vücut boşluklarına sıvı kaçıışı rol oynamaktadır.<sup>[115]</sup> VEGF aynı zamanda OHSS şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur.<sup>[116]</sup>

OHSS riskini arttıran faktörler: genç yaş (OHSS hastalarında ortalama  $30.2 \pm 3.5$  ve kontrol gruplarında  $32.0 \pm 4.5$ ), allerji, ovaryan hiperstimülasyon için kullanılan ilaçlar, infertilitenin tipidir.<sup>[117]</sup> OHSS’nin evrelemesi ve sınıflandırılması Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3 OHSS Evrelemesi ve sınıflandırması

	OHSS EVRELEMESİ VE SINIFLANDIRMASI		
GRADE	HAFIF	ORTA	ŞİDDETLİ
Grade I	Abdominal distansiyon/ rahatsızlık		
Grade II	Grade 1+ bulantı/kusma/ ishal Over boyutları 5-12 cm		
Grade III		Hafif OHSS bulgula- rı + USG'de ascites bulgusu	
Grade IV			Orta şiddetli OHSS bulguları + ascites/ hidrothorax / dispnenin klinik bul- gusu
Grade V			Grade 4+ kan hac- minde değişiklik, he- mokonsantrasyon ve viskozite artışı, koa- gulasyon bozuklukla- rı, azalmış renal per- füzyon ve fonksiyonu

Bir KOH siklusunda yumurta toplama (OPU) öncesi hem oosit maturasyonunu hem de luteal faz desteği sağlayan hCG enjeksiyonu OHSS gelişme riskini arttırmaktadır. [118]

GnRH agonistlerinin kullanımıyla toplanan oosit sayısı (hCG uygulama günü  $\geq 13$  folikül gelişmiş olduğunda erken başlangıçlı OHSS'nin hepsini ve ciddi vakaların %87'sini öngörmekte)<sup>[119]</sup>, E<sub>2</sub> seviyesi ve korpus luteum sayısı artarken OHSS insidansı da artmaktadır. [120]

GnRH antagonistleri uygulamalarının long GnRH agonist protokollerine kıyasla ağır OHSS insidansında anlamlı bir farkı saptanmamış olsa da ovulasyonun tetiklenmesinde hCG kullanımına bir alternatif olarak OHSS riskini azaltabilir.<sup>[121]</sup>

OHSS riskini azaltmak için günümüzde tercih edilen bazı stratejiler vardır:

- Stimulasyonda FSH'ın yüksek dozlarından kaçınmak
- GnRH agonistlerinden ziyade GnRH antagonistlerinin tercih edilmesi
- Metforminin tedaviye eklenmesi
- Aspirinin tedaviye eklenmesi
- Siklus iptali
- Coasting yapmak
- Üriner hCG (u-hCG) yerine rekombinant hCG (r-CG) veya rekombinant LH (r-LH) ile ovulasyonu indüklemek
- Ovulasyon indüksiyonunda uriner hCG dozunu azaltmak
- Antagonist sikluslarında ovulasyon indüksiyonu için GnRH agonistlerinin kullanımı<sup>[122]</sup>

Kabergolin kullanımı OHSS insidansını ve şiddetini azaltmaktadır.<sup>[123]</sup>

Şiddetli olmayan OHSS'de tedavi kilo, alınan ve çıkarılan sıvının takibidir. Oral sıvı alımını tolere edilememesi, unstabil hemodinami, dispne, yaygın ascites, hemokonsantrasyon, lökositoz, elektrolit imbalansı, böbrek/ karaciğer fonksiyonlarında bozulma, oksijen saturasyonunda azalma olması hastaneye yatış gerektirir. Tromboembolik olaylar ölümle sonuçlanabileceği için enoxaparin (40 mg/d) ya da dalteparin (5000 IU/d) profilaksisi uygulanmalıdır.<sup>[120] [124]</sup> Intravasküler (IV) sıvı ve albümin replasmanı, elektrolitlerin düzeltilmesi, transvajinal ya da transabdominal USG eşliğinde parasentez tedavide uygulanır.

Yardımcı üreme tekniklerinin bir komplikasyonu olan OHSS'nin, arzu edilen gebeliğin oluşması durumunda endojen hCG sebebiyle şiddetlenebileceği unutulmamalıdır.

#### **2.4. Ovulasyonun tetiklenmesi**

ART sikluslarında spontan LH yükselmesi baskılandığı için uygun E<sub>2</sub> seviyesine ulaşıp en az 2 adet 17-20 mm çapında folikül geliştiğinde hCG ya da GnRH analogları

(GnRHa) ile tetikleme gerçekleştirilir. hCG preparatları yapısal olarak LH'ya benzediğinden, granüloza hücrelerinin LH reseptörlerini uyarır. Böylece luteinizasyon ve oositte mayozun devamı sağlanır. <sup>[125]</sup> GnRHa ise hipofiz bezinden LH ve FSH piklerini uyarır. Bu pikler normal siklusa kıyasla kısa sürse de matür oositlerin toplanmasını sağlamaya yeter. <sup>[126]</sup> LH'la birlikte salınımı artan FSH granuloza hücrelerinde LH reseptörlerini artırır ve kümülüs- ooforus kompleksinin genişlemesine katkıda bulunur. <sup>[127]</sup> Önceki yıllarda üriner hCG tetikleme için (5000-10000 IU) intramuskuler (IM) kullanılmakta iken, günümüzde rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilen hCG preparatları da 250 µg subkutan (SC) (6500 IU) olarak uygulandığında benzer klinik sonuçlara sahiptir. <sup>[128]</sup>

Ovulasyon ve oositin son maturasyonunu sağlamak için yapılan girişimlerde elde edilen oositin kalitesini arttırmak için dual trigger ve FSH surge yaklaşımları mevcuttur. Dual triggerda tek doz GnRHa'la birlikte standart ya da azalmış dozda hCG'nin uygulanmasının elde edilen matür oosit sayısını, canlı doğum oranlarını ve klinik sonuçları OHSS riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmaksızın arttırabileceği gösterilmiştir. <sup>[129]</sup> <sup>[11]</sup> <sup>[130]</sup>

GnRh antagonistlerinin KOH sikluslarında kullanılmaya başlanmasından bu yana oosit maturasyonu ve ovulasyonun tetiklenmesi için GnRHa'nın kullanımı hCG'ye alternatif olarak önerilmiştir. <sup>[131]</sup> Hızlı, reversible etki ve kısa süreli endojen LH dalgalanması sağlayışıyla OHSS riskini azaltıp FSH'da dalgalanma yaratarak LH'la birlikte oosit maturasyonunu desteklemektedir. <sup>[132]</sup> <sup>[133]</sup>

## 2.5. Oosit Toplanması

Geçmişte laparotomi yoluyla foliküller aspire edilirken günümüzde transvajinal USG eşliğinde oosit toplanması (OPU) yöntemi altın standart haline gelmiştir. <sup>[134]</sup> Bu yöntemde ovulasyonun etiklenmesinden 34-36 saat sonra genel anestezi ya da sedasyon altında foliküller, transvajinal USG'nin rehberliğinde tek veya çift lümenli 17 gauge (G) çaplı aspirasyon iğnesi ile ponksiyone edilerek folikül içeriği aspire edilir. <sup>[135]</sup>

Oosit toplama prosedürü cerrahın da deneyimine bağlı olarak baz komplikasyonlarla ilişkilidir. En sık komplikasyon peritoneal kanama olmakla beraber %0.23 sıklıkta gerçekleşir. Bunu %0.06 sıklıkla pelvik ağrı takip eder. Enfeksiyon (%0,4), vajinal

duvardan kanama (%0.01), mesane yaralanmaları (%0.01) prosedürün diğer komplikasyonlarıdır. OPU prosedürüne bağlı hastaneye yatış gerektiren komplikasyon oranı %0.29'dur. [136]

## **2.6. Fertilizasyon**

Fertilizasyon oosit ve spermatozoanın füzyonuyla sonuçlanan bir prosestir. Fertilizasyon zigotun oluşumunu sağlayan bir kaskatı başlatır.

Fertilizasyon oosit ve motil spermatozayı bir inseminasyon mediumunda (geleneksel/konvansiyonel IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleriyle tek bir spermatozoanın oositin sitoplazmasına mikroenjeksiyonu ile elde edilebilir. [137] Daha önceleri zona pellusidanın Zona Drilling (ZD), partial zona dissection (PZD), subzonal injection gibi yöntemlerle geçilmesi denenmiştir. Ancak bu prosedürlerde normal fonksiyonunu gösteren ve kapasitasyonu gerçekleştirebilen spermatozoaya ihtiyaç duymaktadır. [138]

## **2.7. Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)**

Doğal fertilizasyonun kümülüs hücrelerinin penetrasyonu, zona pellucidaya bağlanması, oolemmaya füzyonu gibi başlangıç adımlarını atladığı için ICSI fertilizasyonun günümüzdeki en güvenilir yöntemidir. [139] Geleneksel IVF metodlarında her bir oosit 100.000-800.000 motil sperm/mL inseminasyon konsantrasyonunda spermle karşılaştırılırken, ICSI yöntemiyle her bir oosit bir spermatozoayla etkileşmektedir. Sperm örneğinin taze ya da donmuş olması, suboptimal semen parametreleri, anti-sperm antikorların varlığı gibi durumlarda ICSI geleneksel metodlara göre daha başarılı sonuçlara sahiptir. [140]

## **2.8. Embriyo transferi**

IVF ya da ICSI sonrasında 1, 2, 3 veya 4 adet taze ya da dondurulmuş- çözülmüş embriyo, 2-3. ya da 5-6. günlerde transfer edilir. Embriyoların normal gelişimi 1. günde erken klivaj, 2. günde 4 hücre, 3. günde 8 hücredir. Blastokist oluşumu 5-6. günlerde tamamlanmaktadır.



Yapılan çalışmalar 2-3. gün embriyo transferinin daha yüksek klinik gebelik oranı ile ilişkili olduğunu, 5-6. gün embriyo (blastokist) transferinin daha yüksek canlı doğum oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. [141]

Blastokist transferinde 5 gün canlı kalabilen embriyoların implantasyon oranı 2-3. Gün embriyolarından daha yüksektir. [142] Ancak blastokist transferi hem laboratuvar hem de embriyo kültüründe deneyim gerektirdiğinden embriyo gelişim sürecindeki başarısızlık ve siklus ihtimali açısından daha yüksek riske sahiptir. [143]

Günümüzde tek embriyonun transfer edilmesi gittikçe daha çok tercih edilmektedir. Elde edilen diğer embriyolar dondurularak daha sonraki transfer sikluslarında kullanılabilir. [144]

Embriyo transferinde amaç travmatik olarak embriyoların uterin kavite içinde en uygun lokalizasyona yerleştirilmesidir. USG eşliğinde uterin fundustan 1.5-2 cm aşağıya yumuşak bir kateterle yerleştirilen embriyolarda gebelik başarısı daha yüksektir. [145]

## **2.9. Luteal Faz Desteği**

Doğal sikluslarda endojen LH yükselmesi ile progesteron sekresyonu ve endometriumun sekretuar faza geçişi implantasyona hazırlığı sağlar. Ovulasyonu takiben başlayan luteal faz, corpus luteumun salgıladığı progesterona bağlı olarak bir sonraki menstruel sıklusa kadar devam eder. [146]

Luteal faz defekti (LFD) yetersiz progesterona maruziyet sonucu embriyo implantasyonu için gereken normal sekretuar endometriumun elde edilmemesine bağlı gelişen durumdur. [147] Yetersiz progesteron salgısına bağlı olabileceği gibi normal bir progesteron seviyesine endometriumun uygun olmayan cevabına da bağlı olabilir. [148] [149]

ART sikluslarında overlerin stimülasyonu ve daha çok oosit toplanabilmesi için kadınların hipofiz bezi medikal olarak desensitize edilmektedir. Overlerin stimülasyonu corpus luteum yeterli miktarda progesteron üretemeyeceği için luteal faz defektine neden olmaktadır.

Düşük progesteron seviyesi implantasyon şansını azaltmaktadır, bu sebeple luteal fazın desteklenmesi gerekmektedir. Oral, vajinal veya intramuskuler progesteron, hCG veya GnRH agonistleri luteal faz desteği için kullanılmaktadır. hCG progesteron üretimini

uyarır. GnRH analogları da FSH ve LH üretimini uyararak artan LH seviyesiyle ovulasyonu tetikler, böylece corpus luteum gelişir. <sup>[150]</sup>

Progesteron luteal faz desteğinde plaseboya göre daha yüksek devam eden gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkili bulunmuştur. Progesteronun tek başına verildiği sıkluslara kıyasla progesteronun bir veya daha fazla doz GnRHa'yla birlikte verildiği sıklusların daha yüksek devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. <sup>[151]</sup>



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun KÜ GOKAEK 2020/175 nolu bilimsel araştırma projesi etik kurul onayı alınarak Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımla Üreme Teknikleri Kliniği arşivinde retrospektif olarak yürütülmüştür.

Bu retrospektif araştırmaya Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde Ocak 2018- Şubat 2020 tarihleri arasında tüp bebek tedavisi almış olan hastalar dahil edilmiştir. Gönüllülere ait tüm kayıtlar kliniğimizde hali hazırda toplanmıştır.

Standart olarak follitropin-alfa (Gonal-f 450 IU, Merck, Serono, İtalya) enjeksiyonları ile uygulanmış olan kontrollü ovarian hiperstimülasyon sırasında transvajinal ultrasonografide sağ ve sol overin toplamı göz önüne alındığında 12 mm ve daha büyük, 25 ve daha fazla foliküle sahip olgulardan 1 mg triptorelin asetat (Gonapeptyl, 0,1 mg, Ferring, Kiel, Almanya) ile ovülasyon tetikleme yapılmış olan, 36 saat sonra yapılan OPU'da 20 ve daha az oosit elde edilmesi kriterlerini karşılayan 161 hastadan dört kişi hastane kayıtlarında gebelik sonuç bilgisi bulunamaması, telefonla ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Böylece 157 hasta çalışmaya kabul edildi. Hastane kayıtlarında çalışmaya kabul edilen hastalardan OPU günü OPU ile eşzamanlı olarak 1500 ünite r- hCG (Ovitrelle, 250 µg, Merck Serono, İtalya) subkutan yolla uygulanmış olan 109 hasta **Grup 1**; OPU günü 1500 ünite hCG (Ovitrelle, 250 µg, Merck Serono, İtalya) uterin kavite içine uygulanmış olan 48 hasta **Grup 2** olarak adlandırıldı. **Grup 2** hastalarda hCG uygulaması embriyo transfer katateri (Full Echo® Pro, Laboratoire CCD, France) vasıtası ile yapılmıştı. Kliniğimizde servikal muayene ve ultrasonografik değerlendirme ile zor transfer olabileceği değerlendirilen ya da daha önceki transfer anamnezlerinde zor transfer öyküsü olan kadınlara mock transfer amacıyla intrakaviter hCG uygulanması tercih edilmekte ve karar hastaya bırakılmaktadır. Çalışmada bu iki grubun gebelik sonuçlarını karşılaştırıldı. Bu hastalara 6 mg estradiol hemihidrat (Estrofem 2mg, Novo Nordisk, İstanbul, Türkiye) oral ve 180 mg doğal progesteron jel (Crinone %8, Merck, Hertfordshire, İngiltere) intravajinal yoldan uygulanarak luteal faz desteği sağlanmıştır. Embriyo gelişimine göre 3. gün veya 5. günde 1 veya 2 embriyo transferi yapılmış ve transfer sonrası 12. günde gebelik testi yapılmıştı. Transfer edilecek embriyonun bir veya iki adet oluşuna hastanın yaşı ve deneme sayısına göre karar verildi. 20 mIU/mL'den büyük serum beta-hCG sonucu pozitif kabul edildi. Pozitif serum beta-hCG sonucu

olanlarda son adet tarihine göre 6. haftada ultrasonografik olarak fetal kalp atımının gözükmesi ile klinik gebelik oranı ve 12. haftayı aşan gebeliklerde devam eden gebelik oranları elde edildi. Fertilizasyon oranı fertilize olmuş oosit sayısının 2PN oosit sayısı ve PN oosit sayılarının toplamına bölünmesiyle hesaplandı. İmplantasyon oranı son adet tarihinden 6 hafta sonra transvajinal USG ile görülen gestayonel kese sayısının transfer edilen embriyo sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Çalışmanın ana sonuç ölçütleri grup 1 ve 2 arasında pozitif serum beta-hCG, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını karşılaştırmaktı. İkincil sonuç ölçütü ise şiddetli – kritik OHSS olan olguların oranlarını karşılaştırmaktı.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.- 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Bağımsız gruplar T testi ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için Yates ve Monte Carlo kıkare testi ile test edildi. İki yönlü hipotezlerin testi için  $p < 0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 157 hasta dahil edilmiş, dual trigger sırasında GnRH agonistle birlikte hCG'nin uygulanma yolunun intrakaviter olmasına göre Grup 1 ve subkutan olmasına göre Grup 2 olarak isimlendirilerek 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. Grup 1'de (subkutan hCG) 109 hasta, Grup 2'de (intrakaviter hCG) 48 hasta bulunmaktadır. Hastaların yüzde olarak dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmada yer alan hastaların dağılımı

	Sayı	Yüzde
<b>Grup 1 (Subkutan hCG)</b>	109	69,42
<b>Grup 2 (İntrakaviter hCG)</b>	48	30,57
<b>Toplam</b>	157	100

Tablo 5'te karşılaştırılan Grup 1 ve Grup 2 hasta grupları arasında tedavi öncesinde karakteristik özellikleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Kadın median yaşı Grup 1'de 30 (22-40), Grup 2'de 29 (23-37) olarak bulundu.  $p=0,125$  olup gruplar istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Vücut kitle indeksi (BMI) açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,520$ ). Tedavi öncesi serum bazal FSH, LH, E<sub>2</sub> ve TSH seviyeleri açısından karşılaştırıldıklarında her iki grup benzer olarak görüldü (sırasıyla  $p=0,935$ ,  $p=0,979$ ,  $p=0,670$ ,  $p=0,241$ ). Subkutan ve intrakaviter gruplar arasında sırasıyla 5,73 (1,20- 21,70) ng/mL ve 5,82 (1-19) ng/mL olan serum AMH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,612$ ).

Tablo 5. Grup 1 ve Grup 2'nin Karakteristik Özellikleri

	<b>Grup 1</b> (n=109)	<b>Grup 2</b> (n=48)	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	30 (22-40)	29 (23-37)	0,125 <sup>a</sup>
<b>Vücut Kitle İndeksi (BMI) <sup>a</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,82 ± 6,14	26,15± 5,71	0, 520 <sup>b</sup>
<b>Bazal FSH (mIU/mL)</b>	6,80 (2,04-10,75)	6,70 (1,46-12,30)	0,935 <sup>a</sup>
<b>Bazal LH (IU/L)</b>	5,70 (1,06-23,40)	6,60 (0,37-17,20)	0,979 <sup>a</sup>
<b>Bazal E2 (pg/mL)</b>	49 (10-823)	51 (10-211)	0,670 <sup>a</sup>
<b>Bazal TSH (mIU/L)</b>	1,95 (0,34-6,24)	1,58 (0,17-7,24)	0,241 <sup>a</sup>
<b>Bazal AMH (ng/mL)</b>	5,73 (1,20-21,70)	5,82 (1-19)	0,612 <sup>a</sup>

*Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05*

*a: Ortalama (minimum-maximum).*

*b: mean ± SD*

Çalışmaya dahil edilen 157 hasta infertilite nedenlerine göre kategorize edildiğinde en sık neden anovulasyondur. Tablo 6'da gösterildiği üzere anovulatuvar hastalar çalışma popülasyonunun %45,2'sini (71/157) oluşturmaktadır. Hastaların %13,3'ünde (21/157) infertiliteye neden olan 1'den fazla faktör tespit edilmiştir.

Tablo 7'de infertilite nedenlerinin çalışma gruplarında dağılımı incelendi. Çalışma popülasyonunda olduğu gibi Grup 1 (subkutan hCG) ve Grup 2'de (intrakaviter hCG) en sık neden olarak anovulasyon tespit edildi. Ancak gruplar arası karşılaştırmada infertilite nedenlerinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,657).

Tablo 6. Tüm hasta gruplarında infertilite nedenlerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
<b>Anovulasyon</b>	71	45,2
<b>Erkek Faktörü</b>	47	30,0
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	29	18,4
<b>Bilateral tubal tıkanıklık</b>	10	6,4
<b>Toplam</b>	157	100,0
<b>Birden fazla neden</b>	21	13,3

Tablo 7. İnfertilite nedenlerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (n: 109)	Grup 2 (n:48)	p değeri
<b>Anovulasyon</b>	48 (%44,0)	23 (%47,9)	0,657
<b>Erkek Faktörü</b>	34 (%31,2)	13 (%27,1)	
<b>Açıklanamayan İnfertilite</b>	20 (%18,4)	9 (%18,8)	
<b>Bilateral tubal tıkanıklık</b>	7 (%6,4)	3 (%6,3)	
<b>Birden fazla neden</b>	13 (%8,28)	8 (%5,09)	

Pearson Ki-kare Testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05

Çalışmaya dahil edilen grupların tedavi karakteristikleri Tablo 8’de incelenmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında KOH’ta rFSH uygulanma süreleri benzer şekilde sırasıyla 9 (6-18) gün ve 9 (7-13) gün izlendi (p=0,731). Her iki grupta da rFSH toplam dozlar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,313). Grup 1 ve Grup 2 gruplarda antagonist uygulama süreleri sırasıyla 5 (1-10) gün ve 5 (2-8) gün olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p=0,313). Hastalara hCG uygulandığı OPU günlerinde kan serum E<sub>2</sub> ve

Progesteron düzeyleri ile transvajinal ultrason ile değerlendirilen endometrial kalınlık ölçümlerinin her iki grupta benzer olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,103$ ,  $p=0,295$ ,  $p=0,818$ ).

Tablo 9’da grupların OPU ve fertilizasyon özellikleri incelendi. Grup 1’de OPU’da ortalama 14 (3-20) adet oosit, Grup 2’de ortalama 16 (6-20) oosit toplanmıştı. Her iki grup toplanan oosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ( $p=0,620$ ). Grup 1 ve Grup 2 MII oosit ve MI oosit sayıları benzer bulundu (sırasıyla  $p=0,449$  ve  $p=0,311$ ). IVF veya ICSI yapılan oosit sayıları arasından her iki grubun da benzer olduğu görüldü. Grup 1’de ortalama 10 (1-20) adet, Grup 2’de ortalama 12 (3-20) adet oosit toplanmıştı ( $p=0,465$ ). Grup 1’de ortalama 7 (0-20) ve Grup 2’de ortalama 7 (2-20) olan fertilize oosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,360$ ). Fertilizasyon oranları Grup 1’de ortalama %64,28 (16,6- 75) ve Grup 2’de ortalama %76,9 (46,1-100) olmak üzere her iki grupta benzerlik göstermekteydi ( $p=0,315$ ). Transfer edilen embriyo sayıları bakımından değerlendirildiğinde Grup 1’de ortalama 1 (1-2) adet ve Grup 2’de ortalama 1 (1-2) adet olduğu görülerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,988$ ).

Tablo 8. Tedavi karakteristikleri

	<b>Grup 1 (Subkutan hCG)</b>	<b>Grup 2 (Intrakaviter hCG)</b>	<b>p değeri</b>
<b>rFSH süresi (gün)</b>	9 (6-18)	9 (7-13)	0,731
<b>rFSH toplam doz (ünite)</b>	1687,5 (675-5062)	1706 (787-4050)	0,421
<b>Antagonist süresi (gün)</b>	5 (1-10)	5 (2-8)	0,313
<b>hCG günü E2 (pg/mL)</b>	2890 (527-4985)	3543 (1216- 4956)	0,103
<b>hCG günü Progesteron (ng/mL)</b>	0,95 (0,11-2,9)	1,07 (0,21-71)	0,295
<b>hCG günü endometrial kalınlık (mm)</b>	11,5 (7,4-17,9)	11,3 (8-14,7)	0,818

*Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Aksi belirtilmediği takdirde ortalama (minimum-maximum). İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05*



Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2’de OPU ve fertilizasyon özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p değeri
<b>OPU günü toplanan oosit sayısı</b>	14 (3-20)	16 (6-20)	0,620
<b>MII oosit sayısı</b>	10 (1-20)	10 (3-19)	0,449
<b>MI oosit sayısı</b>	0 (0-9)	1 (0-3)	0,311
<b>IVF veya ICSI yapılan oosit sayısı</b>	10 (1-20)	12 (3-20)	0,465
<b>Fertilize oosit sayısı</b>	7 (0-20)	7 (2-20)	0,360
<b>Fertilizasyon Oranı (%)</b>	64,28 (16,6-75)	76,9 (46,1-100)	0,315
<b>Transfer edilen embriyo sayısı</b>	1 (1-2)	1 (1-2)	0,988

Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ortalama (minimum-maximum). İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05

Tablo 10. Siklus başına embriyo transferi sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=109)	Grup 2 (n=48)	p değeri
<b>İmplantasyon Oranı (%)</b>	40,36 (44/109)	62,5 (30/48)	<b>0,010</b>
<b>Gebelik oranı (%)</b>	47,71 (52/109)	50 (24/48)	0,791
<b>Klinik gebelik oranı (%)</b>	30,27 (33/109)	39,58 (19/48)	0,254
<b>Devam eden gebelik oranı (%)</b>	27,52 (30/109)	33,3 (16/48)	0,461
<b>Canlı doğum oranı (%)</b>	27,52 (30/109)	33,3 (16/48)	0,461

Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05

Tablo 10’da siklus başına embriyo transferi sonuçlarının karşılaştırılmasında implantasyon oranı Grup 1’de %40,36, Grup 2’de %62,5 olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı bir farklılık saptandı (p= 0,010). Gebelik oranları Grup 1’de %47,71’e

karşı Grup 2’de %50’ydi, anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0,791$ ). Klinik gebelik oranı Grup 2’de daha yüksek saptandı (%39,58’e karşı %30,27) ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0,254$ ). Devam eden gebelik oranları ve canlı doğum oranları Grup 2’de Grup 1’e göre daha yüksek (%33,3’e karşı %27,52) saptansa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,461$ ).

Tablo 11’de Grup 1 ve Grup 2’nin transfer edilen embriyo başına gebelik sonuçları karşılaştırıldı. İmplantasyon oranı Grup 1’de %31,42, Grup 2’de %49,18 olarak hesaplandı. Her iki grup için transvajinal USG ile görülen toplam kese sayısının transfer edilen embriyo sayıları toplamına bölünerek elde edilen implantasyon oranları açısından saptanan fark anlamlıydı ( $p= 0,016$ ). Pozitif serum beta-hCG ile elde edilen gebelik oranları, klinik gebelik oranları, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranları analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0.767$ ,  $p=0.259$ ,  $p=0.456$ ,  $p=0,456$ ).

*Tablo 11. Transfer edilen embriyo sayısına göre embriyo transferi sonuçlarının karşılaştırılması*

	<b>Grup 1 (n=140)</b>	<b>Grup 2 (n=61)</b>	<b>p değeri</b>
<b>İmplantasyon Oranı (%)</b>	31,42 (44/140)	49,18 (30/61)	<b>0,016</b>
<b>Gebelik oranı (%)</b>	37,14 (52/140)	39,34 (24/61)	0,767
<b>Klinik gebelik oranı (%)</b>	23,57 (33/140)	31,14 (19/61)	0,259
<b>Devam eden gebelik oranı (%)</b>	21,42 (30/140)	26,22 (16/61)	0,456
<b>Canlı doğum oranı (%)</b>	21,42 (30/140)	26,2 (16/61)	0,456

*Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05*

Tablo 12’de her iki grupta elde edilen gebelikler tekil gebelik veya çoğul gebelik olması yönünden karşılaştırıldı. Grup 1’de elde edilen gebeliklerin %63’ü tekilken, Grup 2’de elde edilen gebeliklerin %78,6’sı çoğul gebelikti. Gruplarda elde edilen gebeliklerin tekil veya çoğul olması yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p=0,012$ ).

Tablo 12. Subkutan ve intrakaviter grupların tekil ve çoğul gebelik yönünden karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p değeri
<b>Tekil gebelik oranı (%)</b>	63,0 (17/27)	21,4 (3/14)	<b>0,012</b>
<b>Çoğul gebelik oranı (%)</b>	37,0 (10/27)	78,6 (11/14)	

Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05

Tablo 13'te gruplar OHSS gelişimi açısından değerlendirildi. Çalışmadaki tüm hasta popülasyonunda 6 hastada OHSS gelişmişti. Grup 1'de r-hCG ile dual trigger yapılan hastaların %3'ünde Grup 2'de r-hCG ile dual trigger uygulanan hastaların %4,2'sinde OHSS geliştiği görüldü. Gruplar arasında OHSS gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi (p=1,00).

Tablo 13. Siklus başına OHSS gelişme sıklığı

	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS)		
	Yok	Var	p değeri
<b>Grup 1 (%)</b>	96,3 (105/109)	3,7 (4/109)	1,00
<b>Grup 2 (%)</b>	95,8 (46/48)	4,2 (2/48)	
<b>Tüm Gruplar (%)</b>	96,2 (151/157)	3,8 (6/157)	

Fisher's Exact Test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p <0,05

Tablo 14'te ise her iki grupta OHSS riski transfer edilen embriyo başına karşılaştırıldı. Grup 1'de %2,9'a karşı Grup 2'de %3,3 olarak hesaplanan OHSS insidansı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=1,00$ ).



## 5. TARTIŞMA

Geçmişten günümüze yardımcı üreme tekniklerine başvuran hasta sayısı arttıkça, infertilitenin etiyolojisine bağlı olarak farklı tedavi protokolleri doğmaktadır. Bir IVF- ICSI siklusunda kontrollü ovaryan hiperstimulasyon, oosit maturasyonu ve ovulasyonun triggeri ile luteal faz desteğinin sağlanması başta olmak üzere birçok adımda farklı medikal tedavi protokolleri kullanılmaktadır. İnfertilitenin nedeni, süresi, hasta yaşı gibi parametreler göz önünde bulundurularak standart protokollerle başlayan sikluslar hastanın ovaryan yanıtına bağlı olarak tedavi sürecinde modifiye edilebilmektedir.

Bugünkü veriler ışığında KOH'la birlikte IVF- ICSI sikluslarında geliştirilen folikül ve elde edilen oosit sayısı arttıkça gebelik oranlarının arttığını bilmekteyiz. Öte yandan kadın infertilitesi etiyolojisinde karşımıza en sık çıkan sebep olan ovulatuvar disfonksiyonda KOH sikluslarında ovaryan hiperstimülasyon ve ovulasyonun tetiklenmesi için tercih edilen ajanların kullanımı çok sayıda folikül geliştirilmesi ve elde edilen matür oosit sayısını arttırmak amacıyla bir IVF- ICSI siklusunun vazgeçilmez adımları olsa da yol açtığı OHSS gibi komplikasyonlarla siklusun ve embriyo transferinin iptaline, hastaların morbiditesine ve hatta mortalitesine neden olabilmektedir.

GnRH antagonistleri kullanımıyla hipofiz bezinin baskılandığı antagonist KOH sikluslarında GnRHa ile oosit maturasyonunun tetiklenmesi erken korpus lutelize neden olan kısa yarı ömürlü endojen LH nedeniyle OHSS riskini azaltmaktadır. <sup>[133]</sup> Ancak tek başına hCG yerine GnRHa ile oosit maturasyonu ve ovulasyonun tetiklendiği sikluslarda devam eden gebelik oranlarının da azaldığı gösterilmiştir. <sup>[152]</sup> GnRHa ile triggeri takiben meydana gelen luteal faz defektinin etkilerini azaltmak için yüksek doz progesteronla yoğun luteal faz desteği verilebilir ya da düşük doz adjuvant hCG uygulanabilir. <sup>[153]</sup>

Uterin kavitedeki blastokistin endometriumla ilk etkileşimi ve tutunmasından, endometriumun desidua olarak farklılaşmasına, trofoblastın endometriumdan damarları invaze etmesi fetusun besleneceği ortamın gelişimini sağlaması aşamalarından çok sayıda sitokin görev almaktadır. Moleküler çalışmalardaki gelişmeler birçok sitokin ve bağlantılı molekülün ekspresyonunun infertil kadınlarda bozulduğunu gösterse de bu durum doku ya da sıvılarda ekspresyonu azalmış veya artmış sadece bir sitokin nedenli değildir. <sup>[154]</sup> d'Hauterive ve ark. <sup>[155]</sup> 2014'te blastokistten salınan hCG'nin leukemia inhibitör faktör (LIF) artışıyla implantasyona ve interlökin 6 (IL-6)'nın inhibisyonuyla da tolerasyona

katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Freis ve ark.<sup>[156]</sup> hCG'nin anlamlı derecede azaldığı düşük yapan hastalarda IL-1ra, MIP-1a and TNF-alpha gibi sitokinlerin belirgin derecede arttığını göstermişlerdir.

Bu çalışmamızda antagonist protokolle kontrollü ovaryan hiperstimulasyon yapılan hastalarda ovulasyonun tetiklenmesi ve oosit maturasyonu için dual trigger yapılarak GnRH agonisti (GnRHa) uygulanmasıyla birlikte OPU günü 36 saat önce 1500 Ünite r-hCG subkutan ya da embriyo transferi kateteriyle intrakaviter uygulanmış 159 hastanın gebelik sonuçları ve OHSS gelişimi açısından bir fark olup olmadığını güncel bilgiler eşliğinde retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Humaidan ve ark.<sup>[157]</sup> 2005'te antagonist siklusta ovulasyon triggeri için yalnızca GnRHa analogu olarak buserelinle yalnızca hCG'nin kullanımını karşılaştıran çalışmalarında pozitif hCG oranı (gebelik), klinik gebelik oranı ve implantasyon oranını hCG lehine daha yüksek saptamışlardır.

Shapiro ve ark.<sup>[158]</sup> 2008'de yayınlanan çalışmalarında GnRHa triggeri ile birlikte düşük doz (1000-2500 IU) hCG'nin uygulanmasının korpus luteumu koruyarak gebelik başarısını arttırdığını göstermiştir.

Çalışmamızda Grup 1 (subkutan hCG) veya Grup 2 (intrakaviter r-hCG) arasında yaş, BMI, infertilite nedenlerinin dağılımı, menstruel siklusun 3. gününde ölçülen serum FSH, LH, TSH, AMH gibi bazal parametreler açısından bir fark saptanmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda infertilitenin en sık nedeni Engmann ve ark.<sup>[159]</sup> 2008'deki dual trigger çalışmasında olduğu gibi anovulasyondur.

Engmann ve ark.<sup>[159]</sup> 2008'de antagonist protokol alan OHSS için yüksek riskli hastalarda sadece GnRH agonist trigger yapılanlarla GnRHa'yla birlikte leuprolide asetat kullanılarak dual trigger yapılan hastaların implantasyon oranları, klinik gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada tespit etikleri implantasyon oranı %36 (22/61) iken bizim çalışmamızda intrakaviter r-hCG uygulanması ile implantasyon oranı %49,18 (30/61) saptanmıştır. Yine aynı çalışmada ikiz gebeliklerin oranı leuprolid asetat grubunda %29,4 (5/17) iken bizim çalışmamızda ikiz gebeliklerin oranı subkutan r-hCG grubunda %37 (10/27) ve intrakaviter grupta %78,6 (11/14) olarak hem r-hCG'nin uygulanma şekli olarak istatistiksel olarak

anlamli bir fark gstermif, hem de Engmann'ın çalışmasında elde edilen ikiz gebelik oranından daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada dual trigger yapılan grupta hiçbir hastada OHSS gelişmemiştir. Bizim çalışmamızda ise subkutan grupta %3,7 ve intrakaviter grupta %4,2 oranında OHSS gelişmiştir. Çalışmamızda dual trigger için r-hCG kullanılmıştır ve hCG'nin OHSS gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda gebeliğin ve çoğul gebeliklerin de OHSS insidansını arttırdığı bilinmektedir.

O'neill ve ark. <sup>[160]</sup> GnRHa'la birlikte düşük doz hCG kullanılarak dual trigger yapılan hastaların gebelik sonuçlarını ve OHSS insidansını karşılaştıran çalışmalarında birincil sonuç ölçütü olarak OHSS'yi değerlendirmif ve düşük doz hCG'nin eklendiği dual trigger grubunda, GnRHa trigger grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardı (sırasıyla %8.6 ve %0). Dual trigger grubunda total oosit sayısı ve matür oosit sayısı GnRHa trigger grubuna kıyasla daha yüksek saptandı.

hCG'nin uygulanma yollarının, IVF başarısı, gebelik sonuçları ve OHSS insidansında değerliklik yapıp yapmayacağı farklı araştırmacılar tarafından incelenmektedir.

Stelling ve ark. <sup>[161]</sup> 2003'te yayınladıkları çalışmalarında serum ve folikül sıvısı hCG düzeyini subkutan uygulama sonrasında intramuskuler enjeksiyon yapılan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardı. Carina ve ark. <sup>[162]</sup> aynı yıl yapılan çalışmasında 24 hastaya hCG'yi önce intramuskuler 4 hafta sonra da subkutan olarak uygulamışlar, her bir uygulama sonrasında da plazma hCG düzeyini ölçmüşlerdi. İntramuskuler uygulama sonrası plazma hCG düzeyi subkutan uygulama sonrası ölçülenden daha yüksek sonuçlanmıştı. Hastaları BMI'ları ile değerlendirdiklerinde obez hastalarda intramuskuler yolla da uygulansa biyoyararlanımının anlamlı derecede düşük olduğunu saptadılar.

Sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenip salınan hCG hormonu gebeliğin ilk trimesterinde overlerden progesteron sentezlenmesini stimule eder. hCG'nin embriyo implantasyonunda ve gebeliğin erken dönemlerindeki önemi göz önüne alındığında embriyo transferi zamanında intrauterin hCG uygulanmasının ART sonuçlarını geliştirebileceği önerilmiştir. <sup>[163]</sup>

Rebolloso ve ark. <sup>[164]</sup> 2013'teki çalışmalarında intrauterin hCG uygulanan ve hCG uygulanmayan hastaları gebelik sonuçları açısından karşılaştırdılar. Demografik özellikleri

açısından benzer olan hasta gruplarının implantasyon oranları, devam eden gebelik ve ikiz gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadılar. Sadece blastokist evresinde yapılan transferleri karşılaştırıldığında ikiz gebelik oranı intrakaviter hCG uygulanan grupta daha yüksek saptandı. Bu çalışmalarında Reboloso ve ark. hCG dozunu embriyo transferinden 7 dakika önce ve 500 IU dozunda uygulamışlardı. Bizim çalışmamızda Grup 2’de implantasyon oranı Reboloso ve ark.’nin çalışmasına göre daha yüksek bulundu (%49.18 vs %17.53). Ancak bu çalışmada ovülasyonun hipertimulasyonunun hangi protokolle yapıldığı, canlı gebelik oranları ve OHSS gelişip gelişmediği gibi bilgiler mevcut değildi.

Literatürde intrakaviter hCG’yi 500 IU dozunda uygulayan ilk çalışmayı Mansour ve ark. <sup>[165]</sup> 2011’de yayınlamışlardı. hCG’nin embriyo transferinden ortalama  $7.3 \pm 2$  dakika önce 100 IU ve 200 IU dozlarında intrakaviter uygulanmalarını değerlendirdikleri randomize kontrollü prospektif çalışmalarında bu dozlardaki uygulamaların birbiriyle ve kontrol grubuyla aralarında implantasyon oranları ve klinik gebelik oranlarını benzer bulmuşlardı. 500 IU hCG’nin intrakaviter uygulanmasında ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında implantasyon oranı ve klinik gebelik oranları 500 IU hCG’nin intrakaviter uygulandığı grupta kontrol grubuna göre daha yüksek buldular. Intrakaviter hCG uygulanmasında Mansour ve ark. 3 olguda intrauterin ölüm bildirmişlerdi. Aynı çalışmada intrakaviter hCG uygulanmayan grupta 5 olguda intrauterin ölüm olmuştu. Çalışmada transfer edilen embriyo sayıları ve evreleri birbirinden farklıydı, çalışmaya dahil edilen kadınlar gençti, IVF endikasyonu erkek faktörüydü ve ilk denemeleriydi. Araştırmacılar implantasyon ve gebelik oranlarındaki iyileşmenin hCG tarafından başarılı bir gebelik için tolerans ve angiogenezi regüle etmesiyle açıklanabileceğini öne sürdüler.

hCG’nin intrakaviter uygulanması yayınlanan çalışmalarda uygulanma zamanı olarak farklı dağılım göstermekteydi. hCG verilme zamanları ET’den 3 dakika ya da daha kısa süre önce verilmesi, 7 dakika, 5-7 dakika önce verilmesi, 12 dakika önce verilmesi ve bizim çalışmamızda olduğu gibi oosit toplanmasının hemen ardından (embriyo transferinden (36 saat önce) verilmesi olmak üzere farklı şekillerde uygulanmıştı. Embriyo transferinden 5 dakika sonra daha yüksek frekanslı uterin kontraksiyonun tespit edildiği hastalarda canlı doğum oranları belirgin şekilde azalmış bulunmuştu. <sup>[166]</sup> Bundan yola çıkan Hou ve ark. <sup>[167]</sup> 2017’deki metaanalizlerinde hCG’nin intrakaviter uygulama zamanının gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini öne sürdüler. Simopoulou ve ark. <sup>[168]</sup>



2019'da yayınladıkları meta-analizde intrakaviter hCG uygulanmasının canlı doğum oranlarında anlamlı bir farklılık yaratmazken devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını birlikte istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulmuşlardı. Subgrup analizlerinde ET'den 5 dakikadan kısa süre önce, 5-12 dakika önce, saatler önce ve günler önce hCG uygulanan gruplardan sadece ET'den 5-12 dakika önce uygulanan hCG'nin devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını iyileştirmede anlamlı bir farklılık gösterdiğini buldular.

Zarei ve ark. <sup>[169]</sup> 2014'te yaptıkları çalışmada ET'den 12 dakika önce intrakaviter uygulanan 250 µg (6500 IÜ) r-hCG'nin placebo grubuna göre implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve devam eden gebelik oranlarını iyileştirdiğini gösterdiler. r-hCG'nin IVF sikluslarında u-hCG'ye kıyasla daha etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra desidualize endometrial stromanın apoptozunu önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir. <sup>[170, 171]</sup> Ancak bu çalışmada canlı doğum oranları ve OHSS gelişme sıklığı değerlendirilmemişti.

Ye ve ark. <sup>[172]</sup> 2015'te yayınladıkları meta-analizde 500 IU hCG'nin intrakaviter uygulanmasında kimyasal gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranlarının hCG uygulanmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildiğini belirttiler. Ancak implantasyon oranları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Wirleitner ve ark. <sup>[173]</sup> 2015'te yaptıkları çalışmada 3. gün ve 5. gün embriyolarının transfer edildiği iki kohortta intrauterin hCG uygulanmasıyla hiç hCG verilmemesini karşılaştırmışlardı. 3. gün embriyo transferi yapılan grupta intrakaviter hCG uygulanmasının gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine dair anlamlı bir fark bulamamışlardı. 5. gün embriyo transferi yapılan grupta ise gebelik oranı, canlı doğum oranı ve düşük oranları arasında anlamlı bir fark yokken klinik gebelik oranları ve implantasyon oranları kontrol gruplarında anlamlı fark göstermişti. Hastaları 38 yaşın altı ve 38ve üzeri yaş olarak yeniden gruplandırdıklarında hCG alan ve almayan hastalarda gebelik sonuçlarını benzer bulmuşlardı.

Hong ve ark. <sup>[174]</sup> 2014'te yayınladıkları çalışmada blastokist aşamasında transfer edilen embriyoların transferi öncesi intrakaviter olarak hCG uygulanan hasta grubu ile ilaç uygulanmayan hasta gruplarını implantasyon oranı ve doğum oranları sonuçlarını istatistiksel olarak benzer buldular. Bu çalışmada taze embriyo transferi ve donmuş embriyo transferleri için de değerlendirildiğinde yine intrakaviter hCG uygulanmasının

sonuçları iyileştirmediğini tespit ettiler. Hong ve ark. gebelik sonuçlarının benzer olmasının transfer edilen embriyonun blastokist aşamasında (5.- 6. gün embriyosu) olması ve bu evrede embriyonun hCG sekrete etmeye başlaması nedeniyle olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalar ise 3. gün ve 5.gün embriyo transferi yapılmış hastalardır. Çalışmamızda implantasyon oranları arasında farklılık olmasını etkileyen faktörlerden biri de çalışmamızda yer alan 3. gün embriyo transferi yapılmış hastalar olabilir.

Aaleysin ve ark.<sup>[175]</sup> 2015'teki randomize kontrollü çalışmalarında ilk defa IVF/ICSI tedavisi alacak hastalarda 500 IU hCG'nin intrauterin uygulanmasını plaseboyla karşılaştırdıklarında implantasyon oranı, gebelik oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranlarını intrakaviter hCG gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta bulmuşlardır. Aynı çalışmada intrakaviter hCG uygulanan grupta 7 intrauterin ölüm, hCG uygulanmayan grupta 6 intrauterin ölüm gerçekleşti. İntrakaviter hCG uygulanan 3 olguda üçüz gebelik gözlemlendi. Bizim çalışmamızda her iki grupta da üçüz gebelik gözlenmedi.

Kasum ve ark.<sup>[176]</sup> 2016'da yayınladıkları derlemede hCG'nin ET'den 30-36 saat önce uygulanmasıyla elde edilen gebelik oranını bizim çalışmamızda subkutan ve intrakaviter hCG uygulanan gruplardaki gebelik oranına benzer şekilde %50 buldu.

Cracuinas ve ark.<sup>[163]</sup> 2018'de yayınladıkları bir derlemede <500 IU veya > 500 IU hCG'nin intrakaviter olarak uygulanmasıyla hCG uygulanmamasının gebelik sonuçlarını değerlendirmiş, klivaj evresinde  $\geq 500$  IU dozda intrakaviter hCG uygulanan grupta canlı doğum oranlarının iyileştiğini görmüşlerdir.5. gün embriyo transferi yapılan hasta grupları arasında 500 IU'den az ve 500 IU'den fazla alan gruplar arasında canlı doğum oranları açısından fark saptanmamıştır. 3. gün embriyo transferi yapıлып 500 IU'den fazla hCG verilen hastaların klinik gebelik oranı hCG verilmeyen hastalardan daha yüksek saptanmıştır.500 IU'den daha yüksek dozda hCG verilen hastalarda 5. gün embriyosu transfer edildiğinde hCG uygulanmayan gruba göre klinik gebelik oranlarında belirgin bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın ana sonuç ölçütlerinden hCG'nin subkutan uygulandığı grup ile intrakaviter hCG uygulanan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada implantasyon oranlarının hem siklus başına hem de transfer edilen embriyo başına Grup 2'de (intrakaviter hCG) daha yüksek olduğunu tespit ettik. Gebelik oranları (embriyo transferi

sonrası 12. günde pozitif serum beta hCG), klinik gebelik oranları, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük.

İkincil sonuç ölçütü olarak subkutan ve intrakaviter gruplarda OHSS sıklığı benzer bulundu (sırasıyla %3,7 ve %4,2 p= 1,00).



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

ART'de çok sayıda ve iyi kalitede embriyo elde edilebilirse gebelik şansı artmaktadır. Her ne kadar gün geçtikçe ovulasyon ve oosit maturasyonunun tetiklenmesi için GnRha'ların kullanımını artsa da sadece GnRHa'nın kullanıldığı sikluslarda gebelik sonuçları GnRHa ve hCG'nin birlikte kullanılmasıyla trigger yapılan sikluslarda elde edilen gebelik sonuçlarından kötüdür. hCG'nin sebep olduğu OHSS ise hCG'nin tek başına kullanımını kısıtlamakta, IVF ile uğraşan hekimleri ve araştırmacıları GnRHa ile hCG'nin birlikte kullanılabilceği protokolleri geliştirmeye yönlendirmektedir.

Bizim çalışmamızda GnRHa ile trigger yapılan, OHSS için risk fakörü olan hastalara OPU günü 1500 IU hCG'nin subkutan ve intrakaviter uygulanmaları karşılaştırılmış, gebelik sonuçları ve OHSS gelişme oranları karşılaştırılmıştır. İmplantasyon oranları ve ikiz gebelik sıklığı çalışmamıza göre Grup2'de artmıştır. Gebelik oranları, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranı açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. hCG'nin subkutan ya da intrakaviter olarak uygulanması bizim çalışmamızda OHSS riski açısından benzerdir.

Literatürde ovülasyon ve son oosit maturasyonu için trigger işleminde GnRHa ve hCG'nin ayrı ayrı ve birlikte farklı dozlarda, farklı zamanlarda ve farklı GnRHa'larla yapılan çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalar hiperresponder, normoresponder ve hiperresponder hastalarda, birçok kez heterojen gruplarda gerçekleştirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi subkutan ve intrakaviter hCG uygulanmasını karşılaştıran bir çalışmaya ulaşamadık.

Bizim çalışmamıza göre uygun hastalarda subkutan düşük doz hCG enjeksiyonu yerine OPU sırasında intrakaviter hCG uygulanması implantasyon oranını OHSS riskini arttırmaksızın iyileştirmişti. İntrakaviter 1500 IU hCG uygulanması ile luteal faza sağlanan destek, endometrial reseptivitede ne gibi değişiklikler olduğu gibi daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılığı az sayıda hasta verisiyle retrospektif olarak yapılmış olmasıydı. Bu alanda homojen hasta gruplarında iyi planlanmış, randomize ve kontrollü, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Ovülasyonun agonist uygulaması ile tetiklendiği tüp bebek sikluslarında ovum toplama sırasında insan koryonik gonadotropinin subkutan uygulaması ile intrakaviter uygulamasının gebelik sonuçlarının karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımla Üreme Teknikleri Kliniği arşivinde retrospektif olarak yürütülmüştür. Ocak 2018- Şubat 2020 tarihleri arasında tüp bebek tedavisi almış olan ultrasonografide 25 ve daha fazla foliküle sahip olgulardan 1 mg triptorelin asetat ile ovülasyon tetikleme yapılmış, 36 saat sonra yapılan OPU'da 20 ve daha az oosit elde edilen 157 hastadan 109'una 1500 IU insan koryonik gonadotropinin subkutan veya 48'ine intrakaviter uygulanmasına göre Grup 1 ve Grup 2 olarak 2 gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirme, elde edilen verilerin IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programına aktarılmasıyla yapıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** İnfertilite nedenleri ve karakteristik özellikleri bakımından Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar birbirine benzemektedir. Toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı ve fertilizasyon oranları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,620$ ,  $p=0,449$ ,  $p=0,315$ ). Transfer edilen embriyo başına implantasyon oranı Grup 2'de daha fazlaydı ( $p=0,01$ ). Gebelik oranı, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı, canlı doğum oranları ve OHSS gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla  $p=0,791$ ,  $p=0,254$ ,  $p=0,461$ ,  $p=0,461$  ve  $p=1,00$ ). Grup 2'de ikiz gebelik sıklığı anlamlı olarak artmıştı ( $p=0,012$ ).

**Sonuç:** Agonist trigger uygulamasında OPU sırasında 1500 IU hCG'nin intrakaviter uygulanmasının subkutan uygulanmaya kıyasla implantasyon oranını arttırdığı, gebelik sonuçlarını ve OHSS sıklığını değiştirmediği gözlenmiştir. Bu konuda daha fazla hastayla randomize ve kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** IVF, agonist trigger, dual trigger, intrakaviter hCG, subkutan hCG

## 8. ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to compare the pregnancy outcome of agonist induced ovulation in invitro fertilization (IVF) cycles admission of human chorionic gonadotropin (hCG) subcutaneously versus intracavitary during ovum pick-up .

edilen 157 hastadan 109'una 1500 IU insan koryonik gonadotropinin subkutan veya 48'ine intrakaviter uygulanmasına göre Grup 1 ve Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı.

**Material and method:** This study was carried out in Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Assisted Reproductive Techniques Clinic as a retrospective study. 157 patients who underwent IVF treatment between January 2018 and February 2020, with 25 follicles and more detected in ultrasound and 1 mg of triptorelin acetate was administered for ovulation trigger, and 36 hours later of whom 20 and less oocytes were obtained in OPU were enrolled in this study. Of these 157 patients, 109 patients who were administered 1500 IU of hCG was administered subcutaneously belonged to Group 1. 1500 IU hCG was administered intracavitary to 48 patients as Group 2. The data obtained was evaluated with IBM SPSS Statistics 20.0 statistical data program. A value of  $p < 0,05$  was considered statistically significant.

**Results:** Infertility causes and characteristics of the subcutaneous and intracavitary groups were similar. Number of retrieved oocytes, MII oocytes and fertilization rates were similar in both groups (respectively  $p=0,620$ ,  $p=0,449$ ,  $p=0,315$ ). Implantation rate per embryo transferred was higher in the intracavitary group ( $p= 0,01$ ). There was no significant difference for pregnancy rate, clinical pregnancy rate, ongoing pregnancy rate, live birth rate and OHSS frequency between both groups (respectively  $p=0,791$ ,  $p=0,254$ ,  $p=0,461$ ,  $p=0,461$  ve  $p=1,00$ ). Twin pregnancy rate was significantly higher in the intracavitary group ( $p=0,012$ ).

**Conclusion:** Administration of 1500 IU hCG intracavitary at the time of OPU is associated with improved implantation rates when compared to subcutaneous hCG administration without a significant raise in OHSS occurrence. Prospective, randomised studies with bigger patient cohort are needed.

**Key words:** agonist trigger, dual trigger, intracavitary hCG, subcutaneous hCG

## 9. EKLER

### 9.1. Olgu Rapor Formu

1) Grup	Subkutan	Intrakaviter	Yok
---------	----------	--------------	-----

- 2) Hasta Adı:  
3) Hasta Yaşı:  
4) Hasta No/Dosya No:  
5) Telefon No:  
6) OPU tarihi:

7) İnfertilite	Primer	Sekonder
----------------	--------	----------

8) İnfertilite Süresi:

9) Kaçınıcı Deneme:

10) Tanı:

- Bilateral Tubal Tıknıklık
- Endometriozis
- Anovulasyon
- OAT
- Azoospermi
- Açıklanamayan İnfertilite
- Genetik Bozukluklar
- Azalmış Over Rezervi
- Hipogonadotropik hipogandizm
- İleri Yaş
- Uterin Anomali Hafif erkek faktör izole astenospermi
- Tekrarlayan IVF başarısızlığı
- Vajinismus

11) Boy / Kilo:

12) VKİ( Vücut kitle İndeksi):

13) Antral Follikül Sayısı (AF):

14) Bazal Laboratuvar Değerleri

FSH:	LH:	E2:	TSH:	AMH:
------	-----	-----	------	------

15) rFSH :

- Süresi:
- Toplam Doz:

16) Antagonist Süresi (Gün):

17) Coasting Süre:

18) hCG Günü

- E2:
- Progesteron:
- Endometrial Kalınlık:

**19) Luteal Faz Desteği**

<b>Dupaston</b>	<b>Progestan Ampul</b>	<b>Proluton</b>	<b>Yok</b>
-----------------	------------------------	-----------------	------------

<b>20) OHSS</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
-----------------	------------	------------

**21) Toplam Oosit Sayısı:**

**22) M2 Oosit:**

**23) M1 Oosit:**

**24) GV Oosit**

**25) Dejenere Oosit:**

**26) Empty zona:**

**27) M2 ORANI:**

**28) İşlem yapılan oosit sayısı:**

**29) Fertilize Oosit Sayısı:**

**30) Fertilizasyon oranı:**

**31) Transfer Edilen Embryo Sayısı:**

**32) Transfer Edilen Embro Günü:**

**33) Transfer Günü Embryo Kalitesi:**

**34) Dondurulan Embryo Sayısı:**

**35) Dondurulan Embryo Günü:**

**36) İmplantasyon Oranı:**

**37) GEBELİK**

- Klinik gebelik
- Ongoing gebelik
- Canlı doğum
- Çoğul Gebelik

**38) Bilgi:**



## 10. KAYNAKLAR

1. Mascarenhas MN, F.S., Boerma T, Vanderpoel S, Stevens G, *National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys*. PLoS Med 2012. **9**(12): p. e1001356.
2. Bhattacharya S, J.N., Tijani HA ve ark *Female infertility*. *BMJ Clin Evid*. BMJ Clin Evid, 2010. **2010**: p. 1-47.
3. DJ, C., *Management of Infertility*. BMJ, 2002. **325**(7354): p. 28-32.
4. Tobler KJ, Z.Y., Weissman A, Majumdar A, Leong M, Shoham Z, *Worldwide survey of IVF practices: trigger, retrieval and embryo transfer techniques*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **290**(3): p. 561-568.
5. Lainas GT, L.T., Sfontouris IA, et al. , *A decision-making algorithm for performing or cancelling embryo transfer in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome after triggering final oocyte maturation with hCG*. Human Reproduction Open, 2020. **2020**(3): p. hoaa013.
6. Braat DD, S.J., Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE, *Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008*. Human Reproduction, 2010. **25**(7): p. 1782-1786.
7. Kayisli UA, S.B., Guzeloglu-Kayisli O, Demir R, Arici A, *Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system*. Journal of Immunology, 2003. **171**(5): p. 2305-2313.
8. Racicot KE, W.V., Auerbach B ve ark, *Human chorionic gonadotropin enhances trophoblast-epithelial interaction in an in vitro model of human implantation*. Reproductive Sciences, 2014. **21**(10): p. 1274-1280.
9. Licht P, L.A., Dittrich R ve ark, *Novel insights into human endometrial paracrinology and embryo-maternal communication by intrauterine microdialysis*. Human Reproduction Update, 1998. **4**(5): p. 532-538.
10. Bourdieu A, B.D., Rao CV, Akoum A, *Human chorionic gonadotropin regulates endothelial cell responsiveness to interleukin 1 and amplifies the cytokine-mediated effect on cell proliferation, migration and the release of angiogenic factors*. American Journal of Reproductive Immunology, 2013. **70**(2): p. 127-138.
11. Griffin D, B.C., Budinetz T ve ark, *The dual trigger study: Rationale and study design of a prospective double-blind randomized clinical trial comparing pregnancy rates after co-administration of low dose hCG at the time of GnRH agonist trigger or 35 h later for the prevention of OHSS*. Contemp Clin Trials Commun, 2017. **8**: p. 18-24.
12. Humaidan P, B.H., Westergaard LG, Andersen CY, *1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study*. Fertility and Sterility, 2010. **93**(3): p. 847-854.
13. Zegers-Hochschild F, A.G., Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S, *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. Fertility and Sterility 2017. **108**(3): p. 393-406.
14. World Health Organization, W.B., *World report on disability 2011*. 2011: p. 297.

15. Hull MG, G.C., Kelly NJ ve ark., *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. BMJ., 1985. **291**: p. 1693-1697.
16. Embryology, E.S.o.H.R.a., *ESHRE ART Fact Sheet 2018*. 2018.
17. NICE, N.C.C.f.W.s. and a.C.s. Health, *Fertility problems: assessment and treatment 2013*: p. 141-182.
18. Maheshwari A, H.M., Bhattacharya S, *Effect of female age on the diagnostic categories of infertility*. Human Reproduction, 2008. **23**(3): p. 538-542.
19. Torrealday S, K.P., Pal L, *Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management*. FC1000Research, 2017. **6**(2069): p. 1-15.
20. Bozdag G, M.S., Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO., *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod, 2016. **31**(12): p. 2841-2855.
21. Rebar R, J.H., Yen SS ve ark, *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. J Clin Invest, 1976. **57**(5): p. 1320-1329.
22. R, A., *Polycystic Ovary Syndrome*. Obstetrics & Gynecology, 2018. **132**(2): p. 321-336.
23. Bachanek M, A.N., Cendrowski K, Sawicki W, *Value of ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome - literature review*. J Ultrason, 2015. **15**(63): p. 410-422.
24. Lizneva D, S.L., Walker W ve ark, *Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrom*. Fertility and Sterility, 2016. **106**(1).
25. Weghofer A, M.S., Chen S, Barad D, Gleicher N, *Lack of association between polycystic ovary syndrome and embryonic aneuploidy*. Fertility and Sterility, 2007. **88**(4): p. 900-905.
26. Missmer SA, H.S., Spiegelman D, Barbieri RL ve ark., *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors*. American Journal of Epidemiology, 2004. **160**(8): p. 784-796.
27. Hamdan M, O.S., Dunselman G, Cheong Y. , *Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes*. Obstetrics & Gynecology, 2015. **125**(1): p. 79-88.
28. Cakmak H, T.H., *Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment*. Human Reproduction Update, 2011. **17**(2): p. 242-253.
29. Agarwal A, M.A., Hamada A ve ark, *A unique view on male infertility around the globe*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2015. **37**(13): p. 1-9.
30. Johnson, J., *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 2003.
31. S, G., *Erkek İnfertilitesine Yaklaşım- Azoospermik Erkeğin Değerlendirilmesi ve Yönetimi*, in *Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri*, F. C, Editor. 2019, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. p. 127-146.
32. ed, K.A., *WHO Laboratuvar El Kitabı: İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi*. 2010(5): p. 56-102.
33. Gatimel N, M.J., Parinaud J, Léandri RD, *Sperm morphology: assessment, pathophysiology, clinical relevance, and state of the art in 2017*. Andrology, 2017. **5**(5): p. 845-862.
34. Ecochard R, M.H., Rabilloud M ve ark, *Sensitivity and specificity of ultrasound indices of ovulation in spontaneous cycles*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **91**(1): p. 59-64.

35. Münster K, S.L., Helm P, *Length and variation in the menstrual cycle--a cross-sectional study from a Danish county*. Br J Obstet Gynaecol, 1992. **99**(5): p. 422-429.
36. Brower M, B.K., Pall M, Azziz R, *The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 1967-1971.
37. Lizneva D, G.-J.L., Walker W, Azziz R, *Androgen excess: investigations and management*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016. **37**: p. 98-118.
38. Su HW, Y.Y., Wei TY, Chang TC, Cheng CM, *Detection of ovulation, a review of currently available methods*. Bioeng Transl Med, 2017. **2**(3): p. 238-246.
39. Menárguez M, P.L., Odeblad E, *Morphological characterization of different human cervical mucus types using light and scanning electron microscopy*. Human Reproduction, 2003. **18**(9).
40. Ceric F, S.D., Vigil P, *Ultrastructure of the human periovulatory cervical mucus*. J Electron Microsc 2005. **54**(5): p. 479-484.
41. Cahill DJ, W.P., Harlow CR, Hull MGR, *Onset of the preovulatory luteinizing hormone surge: diurnal timing and critical follicular prerequisites*. Fertility and Sterility, 1998. **70**(1): p. 56-59.
42. Miller PB, S.M., *The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women*. Obstet Gynecol, 1996. **87**(1): p. 13-17.
43. Matijevic R, G.O., *Predictive values of ultrasound monitoring of the menstrual cycle*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005. **17**(4).
44. Toner JP, P.C., Jones GS, Muasher SJ, *Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age*. Fertility and Sterility, 1991. **55**(4): p. 784-791.
45. Medicine, A.S.f.R., *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2012. **98**(6): p. 1407-1415.
46. Broekmans FJ, K.J., Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB, *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Human Reproduction Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
47. Luna M, G.L., Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB, *Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2007. **87**(4): p. 782-787.
48. Weenen C, L.J., Von Bergh AR ve ark, *Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment*. Molecular Human Reproduction, 2004. **10**(2): p. 77-83.
49. La Marca A, S.G., Radi D ve ark, *Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. Human Reproduction Update, 2010. **16**(2): p. 113-130.
50. van Disseldorp J, L.C., Kwee J ve ark, *Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts*. Human Reproduction, 2010. **25**(1): p. 221-227.
51. Gianaroli L, R.C., Geraedts J ve ark, *Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine*. Fertility and Sterility, 2012. **98**(6): p. 1380-1394.
52. Soules MR, B.D., Klein NA, *Inhibin and reproductive aging in women*. Maturitas, 1998. **30**(2): p. 193-204.

53. Klein NA, I.P., Groome NP ve ark, *Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(7): p. 2742-2745.
54. McIlveen M., S.J.D., and Ledger W.L, *Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population.* Human Reproduction, 2007. **22**(3): p. 778-785.
55. Muttukrishna S, M.H., Wakim R ve ark, *Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?* BJOG, 2005. **112**(10): p. 1384-1390.
56. Fanchin R, T.J., Lozano DH ve ark, *High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status.* Human Reproduction, 2005. **20**: p. 923-927.
57. Hannoun A, A.M.A., Awwad J, *Clomiphene citrate challenge test: cycle to cycle variability of cycle day 10 follicle stimulating hormone level.* Clin Exp Obstet Gynecol, 1998. **25**(155-156).
58. Bancsi LF, B.F., Looman CW ve ark, *Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization.* Fertility and Sterility, 2004. **81**(1): p. 35-41.
59. Frattarelli JL, L.-C.D.M.B., Bergh PA, Scott RT, *Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles.* Fertility and Sterility, 2000. **74**(3): p. 512-517.
60. Sills ES, A.M., Walsh APH, *Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2009. **146**(1): p. 30-36.
61. Onwuchekwa CR, O.V., *Hysterosalpingographic (HSG) Pattern of Infertility in Women of Reproductive Age.* J Hum Reprod Sci, 2017. **10**(3): p. 178-184.
62. Schankath AC, F.N., Urech-Ruh C, Hohl MK, Kubik-Huch RA, *Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings.* Insights Imaging, 2012. **3**(5): p. 475-483.
63. Y, K., *ABC of subfertility.* BMJ, 2003. **327**: p. 610-613.
64. Acholonu UC, S.J., Stein DE, Keltz M, *Hysterosalpingography Versus Sonohysterography for Intrauterine Abnormalities.* JSLS, 2011. **15**(4): p. 471-474.
65. Mueller GC, H.H., Smith YR *Müllerian duct anomalies: comparison of MRI diagnosis and clinical diagnosis* American Journal of Roentgenology, 2007. **189**: p. 1294-1302.
66. Pellerito JS, M.S., Doyle MB, *Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography.* Radiology, 1992. **183**(3): p. 795-800
67. Ayida G, C.P., Barlow D, *Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparison of transvaginal scanning, saline contrast hysterosonography and hysteroscopy.* Ultrasound Obstet. Gynecol, 1997. **10**(1): p. 59-62.
68. Pundir J, T.T., *Uterine Cavity Assessment Prior to IVF.* Women's Health, 2010: p. 841-848.

69. Loverro G, N.L., Vicino M, *Uterine cavity assessment in infertile women: comparison of transvaginal sonography and hysteroscopy*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. , 2001. **100**(1): p. 67-71.
70. Panchal S, C.N.C., *Imaging techniques for assessment of tubal status*. J Hum Reprod Sci, 2014. **7**(1): p. 2-12.
71. Barratt CLR, B.L., De Jonge CJ ve ark, *The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities*. Human Reproduction Update, 2017 **23**(6).
72. Jungwirth A, G.A., Tournaye H ve ark, *European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update*. European Urology, 2012. **62**(2): p. 324-332.
73. *Referans değerler ve semen terminolojisi*, in *WHO Laboratuvar El Kitabı: İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi*, K. A, Editor. 2010, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 223-227.
74. Zegers-Hochschild F, A.G., Mouzon J ve ark, *The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology*. 24, 2009: p. 2683-2687.
75. Farquhar C, M.J., *Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **8**(8): p. CD010537.
76. RM, K., *Management of the infertile couple: an evidence-based protocol*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2010. **3**(21): p. 21-29.
77. Thurston L, A.A., Dhillon S, *Investigation and management of subfertility*. Journal of Clinical Pathology, 2019. **72**(9): p. 579-587.
78. Tsafirir A, A.S.A., Margalioth EJ, Laufer N, *What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age – ovulation induction and IUI, or IVF?* Reproductive BioMedicine Online, 2009. **19**(4): p. 47-56.
79. Liu KE, C.A., *No. 346- Advanced Reproductive Age and Fertility*. JOGC, 2017.
80. Boujenah J, C.-D.I., Herbemont C ve ark, *Use of the endometriosis fertility index in daily practice: A prospective evaluation*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **219**: p. 28-34.
81. Teede HJ, M.L.M.M., Costello MF ve ark, *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 2018. **33**(9): p. 1602-1618.
82. Adamson GD, P.D., *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. Fertility and Sterility, 2010. **94**(5): p. 1609-1615.
83. Bakanlığı, S., *30 Eylül 2014 ve 29135 sayılı Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik*. Resmi Gazete, 2014. **29135**.
84. K, E., *IVF için Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi*. Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri, 2019: p. 147-156.
85. ACOG, *Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology*. Committee Opinion, 2020. **671**.
86. Jackson RA, G.K., Wu YW, Croughan MS. , *Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2004. **103**: p. 551-563.

87. Jayaprakasan K, B.C., Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N *A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation.* *Fertility and Sterility*, 2010. **93**: p. 3.
88. Sunkara SK, R.V., Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A, *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles.* *Human Reproduction*, 2011. **26**(7): p. 1768–1774.
89. van Rumste MME, C.I., van der Veen F, van Wely M, *The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: A meta-analysis.* *Human Reproduction*, 2008. **14**(6).
90. Shrestha D, L.X., Feng HL, *Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review.* *Annals of Translational Medicine*, 2015. **3**(10): p. 1-7.
91. Schenker JG, Y.S., Granat M, *Multiple pregnancies following induction of ovulation.* *Fertility and Sterility*, 1981. **35**(2): p. 105-123.
92. Weil SJ, V.K., Zhou J ve ark, *Androgen Receptor Gene Expression in the Primate Ovary: Cellular Localization, Regulation, and Functional Correlations.* *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. **83**(7): p. 2479-2485.
93. Mitwally MFM, C.R., *Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor-responders.* *Fertility and Sterility*, 2002. **77**(4): p. 776-780.
94. Herbert, *Localization of antisera to LHbeta and FSHbeta in the rat pituitary gland.* *American Journal of Anaomy*, 1975. **144**(3): p. 379-385.
95. Dorrington JH, M.Y., Armstrong DT, *Estradiol-17beta biosynthesis in cultured granulosa cells from hypophysectomized immature rats; stimulation by follicle-stimulating hormone.* *Endocrinology*, 1975. **97**(5): p. 1328-1331.
96. Richards JS, H.L., *Molecular aspects of hormone action in ovarian follicular development, ovulation, and luteinization.* *Annu Rev Physiol*, 1988. **50**: p. 441-463.
97. Hoff JD, Q.M., Yen SS, *Hormonal Dynamics at Midcycle: A Reevaluation.* *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. **57**: p. 792-796.
98. ALyasin A, M.S., Ghasemi M, *GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article.* *Int J Reprod Biomed*, 2016. **14**(9): p. 557-566.
99. RF, C., *Basic understanding of gonadotropin-releasing hormone-agonist triggering.* *Fertility and Sterility*, 2015. **103**: p. 867-879.
100. Le Cotonnec J-Y, P.H., Beltrami V, Munafò A, *Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone: part I. pharmacokinetics after intravenous administration to healthy female volunteers and comparison with urinary human luteinizing hormone.* *Fertility and Sterility*, 1998. **69**: p. 189-194.
101. Characteristics, M.S.L.S.o.P., 2018.
102. Group, T.E.R.H.L.S., *Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study.* *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**: p. 1507-1514.
103. S, B., *The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation:*

- evidence from a multicentre study in Spain. *Human Reproduction*, 2001. **16**: p. 2525-2532.
104. Casper RF, S.K., and Yen SSC, *Gonadotropin-estradiol responses to a superactive luteinizing hormone-releasing hormone agonist in women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980. **50**(1): p. 179-181.
  105. Ortmann O, W.J., Diedrich K, *Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action*. *Reproductive BioMedicine Online*, 2002. **5**: p. 1-7.
  106. Kilani Z, D.A., Ghunaim S ve ark, *A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes*. *Human Reproduction Update*, 2003. **18**(6): p. 1194-1199.
  107. Matikainen T, D.Y., Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G, *Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. **75**(3): p. 820-825.
  108. Al-Inany HG, Y.M., Ayeleke RO ve ark, *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(4): p. 1-143.
  109. Huirne JA, H.R., Lambalk CB, *Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF?* *Human Reproduction*, 2007. **22**(11): p. 2805-2813.
  110. Jungheim ES, M.M., Darcy E , Broughton DE, *Best practices for controlled ovarian stimulation in IVF*. *Semin Reprod Med*, 2015. **33**(2): p. 77-82.
  111. Devroey P, A.M., Garcia-Velasco J ve ark, *Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment*. *Hum Reprod*, 2009. **24**(4): p. 764-774.
  112. Guzick DS, C.S., Coutifaris C *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility*. *NEJM*, 1999. **340**(3): p. 177-183.
  113. Group, T.E.A.-S.P.C.W., *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*, 2008. **23**(3): p. 462-477.
  114. A, B., *Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A short report for the HFEA*. Human Fertilisation and Embryology Authority, 2008.
  115. Goldsman MP, P.A., Dominguez CE, Ciuffardi I, Levin E, Asch RH, *Increased capillary permeability induced by human follicular fluid a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome*. *Fertility and Sterility*, 1995. **63**(2): p. 268-272.
  116. Levin ER, G.F., Cassidenti DL ve ark, *Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome*. *The Journal of Clinical Investigation*, 1998. **102**(11): p. 1978-1985.
  117. Enskog A, H.M., Unander M, Nilsson L, Brännström M, *Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization*. *Fertility and Sterility*, 1999. **71**(5): p. 808-814.
  118. Herman A, R.-E.R., Golan A, Raziell A, Soffer Y, Caspi E, *Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization stimulated with gonadotropin-releasing hormone analog and menotropins*. *Fertility and Sterility*, 1990. **53**(1): p. 92-96.

119. Papanikolaou EG, P.C., Kolibianakis EM ve ark, *Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(1): p. 112-120.
120. Delvigne A, R.S., *Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review*. Human Reproduction Update, 2002. **8**(6): p. 559-577.
121. Al-Inany H, A.M., *GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review*. Human Reproduction, 2002. **17**(4): p. 874-885.
122. Boothroyd C, K.S., Andreadis N ve ark, *Consensus statement on prevention and detection of ovarian hyperstimulation syndrome*. ANZJOG, 2015. **55**(6): p. 523-534.
123. Leita0 MS, M.R., Seko LMD ve ark, *Cabergoline for the prevention of OHSS: systematic review and meta-analysis of RCTs*. Fertility and Sterility, 2014. **101**(3): p. 664-675.
124. Nelson SM, G.I., *The potential role of heparin in assisted conception*. Human Reproduction, 2008. **14**(6): p. 623-645.
125. Tannus S, B.Y., McCartney CR, Kol S, *GnRH-agonist triggering for final oocyte maturation in GnRH-antagonist IVF cycles induces decreased LH pulse rate and amplitude in early luteal phase: a possible luteolysis mechanism*. Gynecological Endocrinology, 2017. **33**(9): p. 741-745.
126. Itskovitz J, B.R., Levron J ve ark, *Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist*. Fertility and Sterility, 1991. **56**(2): p. 213-220.
127. Zelinski-Wooten MB, H.J., Hess DL, Wolf DP, Stouffer RL, *Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth and oocyte development in gonadotrophin-releasing hormone antagonist-treated monkeys*. Human Reproduction, 1995. **10**(7).
128. Ludwig M, D.K., Doody KM, *Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction*. Fertility and Sterility, 2003. **79**(5).
129. Fabris AM, C.M., Legidos V ve ark, *Dual Triggering With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Standard Dose Human Chorionic Gonadotropin in Patients With a High Immature Oocyte Rate*. Reprod Sci, 2017. **24**: p. 8.
130. Lin MH, W.F., Lee RK ve ark, *Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles*. Fertility and Sterility, 2013. **100**(5): p. 1296-1302.
131. Nakano R, M.T., Kotsuji F ve ark, *Triggering" of ovulation after infusion of synthetic luteinizing hormone releasing factor (LRF)*.  
. Acta Obstet Gynecol Scand, 1973. **52**(3): p. 269-272.
132. Zelinski-Wooten MB, H.J., Hess DL, Wolf DP, Stouffer RL, *Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth and oocyte development in gonadotrophin-releasing hormone antagonist-treated monkeys*. Human Reproduction, 1995. **10**: p. 1658-1666.
133. S, K., *Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome*. Fertility and Sterility, 2004. **81**(1): p. 1-5.
134. Wiseman DA, S.W., Pattinson HA ve ark, *Oocyte retrieval in an in vitro fertilization-embryo transfer program: comparison of four methods*. Radiology, 1989. **173**(1): p. 99-102.



135. Aziz N, B.M., Taylor CT, *Effect of aspirating needle calibre on outcome of in-vitro fertilization*. Human Reproduction, 1998. **8**(7): p. 1098-1100.
136. Levi-Setti PE, C.F., Scolarao V ve ark, *Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program*. Fertility and Sterility, 2018. **109**(6): p. 1038-1043.
137. H, T., *Management of male infertility by assisted reproductive technologies*. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000. **14**(3): p. 423-435.
138. Palermo GD, B.J., *Micromanipulation of human gametes, zygotes, and embryos*, in *Handbook of The Assisted Reproduction Laboratory*, M.J. Keel BA, De CJ, Editor. 2000, CRC Press: Boca Raton. p. 221-252.
139. Palermo G, J.H., Devroey P, Van Steirteghem AC, *Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte*. Lancet, 1992. **340**: p. 17-18.
140. Palermo GD, C.J., Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z, *Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility*. Fertility and Sterility, 1995. **63**: p. 1231-1240.
141. Glujovsky D, B.D., Bardach A, Farquhar C *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 2012(7).
142. Papanikolaou EG, C.M., Kolibianakis EM ve ark, *In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos*. The New England Journal of Medicine, 2006. **354**(11): p. 1139-1146.
143. Marek D, L.M., Gardner DK ve ark, *Introduction of blastocyst culture and transfer for all patients in an in vitro fertilization program*. Fertility and Sterility, 1999. **72**(6).
144. Pandian Z, M.J., Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S, *Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **7**: p. CD003416.
145. Mains L, V.V.B., *Optimizing the technique of embryo transfer*. Fertility and Sterility, 2010. **94**(3): p. 785-790.
146. Young SL, L.B., *Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives*. Semin Reprod Med, 2010. **28**(1): p. 5-16.
147. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2012. **98**(5): p. 1112-1117.
148. Crawford NM, P.D., Herring AH, Steiner AZ, *A prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility*. Fertility and Sterility, 2017. **107**(3): p. 749-755.
149. Boutzios G, K.M., Zapanti E, *Common pathophysiological mechanisms involved in luteal phase deficiency and polycystic ovary syndrome. Impact on fertility*. Endocrine, 2013. **43**(2): p. 314-317.
150. van der Linden M, B.K., Farquhar C, Kremer JA, Metwally M, *Luteal phase support for assisted reproduction cycles*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015. **2015**(7): p. CD009154.
151. Mourad S, B.J., Farquhar C, *Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, 2017. **1**(Art. No.: CD012103).
152. Kolibianakis EM, S.-M.A., Schroer A ve ark, *A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation*

- instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod*, 2005. **20**(10): p. 2887-2892.
153. Türkgeldi E, T.L., Seyhan A, Ata B, *Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of oocyte maturation in assisted reproductive technology cycles*. *Turk J Obstet Gynecol*, 2015. **12**(2): p. 96-101.
  154. Dimitriadis E, W.C., Jones RL, Salamonsen LA, *Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation*. *Human Reproduction Update*, 2005. **11**(6): p. 613-630.
  155. d'Hauterive SP, C.-R.C., Berndt S ve ark, *Human chorionic gonadotropin and growth factors at the embryonic–endometrial interface control leukemia inhibitory factor (LIF) and interleukin 6 (IL-6) secretion by human endometrial epithelium*. *Human Reproduction*, 2014. **19**(11): p. 1-11.
  156. Freis A, S.J., Daniel V ve ark *Cytokines in relation to hCG are significantly altered in asymptomatic women with miscarriage - a pilot study*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. **16**(1).
  157. Humaidan P, B.H., Bungum L ve ark *GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study*. *Human Reproduction*, 2005. **20**(5): p. 1213-1220.
  158. Shapiro BS, D.S., Garner FC, Aguirre M, Thomas S *Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization*. *Fertility and Sterility*, 2008. **90**(1).
  159. Engmann L, D.A., Schmidt D ve ark., *The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study* *Fertility and Sterility*, 2008. **89**(1): p. 84-91.
  160. O'Neill KE, S.S., Maina I, Gracia C, Dokras A, *GnRH agonist with low-dose hCG (dual trigger) is associated with higher risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome compared to GnRH agonist alone*. *J Assist Reprod Genet*, 2016. **33**(9): p. 1175-1184.
  161. Stelling JR, C.E., Frankfurter D ve ark, *Subcutaneous versus intramuscular administration of human chorionic gonadotropin during an in vitro fertilization cycle*. *Fertility and Sterility*, 2003. **79**(4): p. 881-885.
  162. Carina C.W. Chan, E.H.Y.N., Maureen M.Y. Chan ve ark, *Bioavailability of hCG after intramuscular or subcutaneous injection in obese and non-obese women*. *Human Reproduction*, 2003. **18**(11): p. 2294-2297.
  163. Craciunas L, T.N., Raine-Fenning N, Coomarasamy A, *The effect of administering pregnancy hormone into the womb of subfertile women undergoing assisted reproduction*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(10).
  164. Reboloso MM, D.L.J., Vega PG ve ark, *Do intrauterine injection of human chorionic gonadotropin (hCG) before embryo transfer increases implantation and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization?* *Fertility and Sterility*, 2013. **100**(3): p. 289.
  165. Mansour R, T.N., Kamal O ve ark, *Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer significantly improves the implantation and pregnancy rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study*. *Fertility and Sterility*, 2011. **96**(6): p. 1370-1374.

166. Chung CH, W.A., Chan CP ve ark, *The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome*. *Reprod Biomed Online*, 2017. **34**(3): p. 240-247.
167. Hou W, S.G., Cai B, ve ark, *Effect of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before fresh embryo transfer on IVF and ICSI outcomes: a meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2017. **298**(6): p. 1061-1069.
168. Simopoulou M, S.K., Maziotis E ve ark *Investigating the Optimal Time for Intrauterine Human Chorionic Gonadotropin Infusion in Order to Improve IVF Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *In Vivo*, 2019. **33**(6): p. 1737-1749.
169. Zarei A, P.M., Younesi M ve ark, *Intrauterine administration of recombinant human chorionic gonadotropin before embryo transfer on outcome of in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: A randomized clinical trial*. *Iran J Reprod Med*, 2014. **12**(1): p. 1-6.
170. Zeke J, K.K., Zeke H ve ark, *Pregnancy rates with recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization: an observational study*. *ScientificWorldJournal*, 2011: p. 1781-1787.
171. Kajihara T, T.H., Uchino S ve ark, *Differential effects of urinary and recombinant chorionic gonadotropin on oxidative stress responses in decidualizing human endometrial stromal cells*. *Placenta*, 2011. **32**(8): p. 592-597.
172. Ye H, H.J., He W, Zhang Y, Li C, *The efficacy of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer in assisted reproductive cycles: Meta-analysis*. *Journal of International Medical Research*, 2015. **43**(6): p. 738-748.
173. Wirleitner B, S.M., Vanderzwalmen P ve ark, *Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin does not improve pregnancy and life birth rates independently of blastocyst quality: a randomised prospective study*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015. **13**(70): p. 1-10.
174. Hong KH, F.E., Werner MD ve ark, *Endometrial infusion of human chorionic gonadotropin at the time of blastocyst embryo transfer does not impact clinical outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Fertility and Sterility*, 2014. **102**(6): p. 1591-1595.
175. Aaleyasin A, A.M.R.M.v.a., *In vitro Fertilization Outcome following Embryo Transfer with or without Preinstillation of Human Chorionic Gonadotropin into the Uterine Cavity: A Randomized Controlled Trial*. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2015. **79**(3): p. 201-205.
176. Kasum M, K.K., Orešković S ve ark, *Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients*. *Gynecological Endocrinology*, 2016. **32**(11): p. 861-865.