

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**LUTEAL FAZ DESTEĞİNDE ÖSTROJEN: IVF-ICSI
ANTAGONİST PROTOKOLDE GEBELİK SONUÇLARINA
ETKİSİ**

Dr. Cemre ALAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**LUTEAL FAZ DESTEĞİNDE ÖSTROJEN: IVF-ICSI
ANTAGONİST PROTOKOLDE GEBELİK SONUÇLARINA
ETKİSİ**

Dr. Cemre ALAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ

KONYA, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, bu tezin hazırlanmasında da katkılarını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'ye teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu, Prof. Dr. Ali Acar, Prof. Dr. Kazım Gezginç, Prof. Dr. Osman Balcı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum, değerli çalışma arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Emine Türen Demir ve Yrd. Doç. Dr. Adeviye Elçi Atılğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni bilimsel ve klinik çalışmalar konusunda her zaman cesaretlendiren ve bana destek olan Uzm. Dr. Fedi Ercan'a, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen Uzm. Dr. Berkan Sayal ve Uzm. Dr. Müslüm Sarıkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Klinikte birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her zaman güzel anılarla hatırlayacağım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tanıdığım günden bu yana her zorluğu aşmamda bana destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Mehmet Akif Alan'a, her gün sabırla işten dönüşümü bekleyen minik kızım İdil'e, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2017

Dr. Cemre ALAN

ÖZET

Luteal Faz Desteğinde Östrojen: IVF-ICSI Antagonist Protokolde Gebelik Sonuçlarına Etkisi

Dr. Cemre ALAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2017

Amaç: Bu tez çalışmasında IVF tedavisinde GnRH antagonist protokolle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda luteal fazda progesterona ek olarak verilen E2 desteğinin gebelik sonuçlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif planlanan çalışmada hasta dosyaları taranarak GnRH antagonist protokolle ovulasyon indüksiyonu ve ICSI yapılan luteal faz desteğinde gün aşırı transdermal (7.8 mg) E2 desteği alan grup kontrol grubuyla gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grubu 64'er kişiden oluşmaktadır. Embriyo transferinden 12 gün sonra tüm hastalara β -hCG ölçümü yapılmıştır. Sonuç negatifse tedavi kesilmiş, pozitifse estradiol kesilip progesteron desteğine gebeliğin 10. haftasına kadar devam edilmiştir.

Bulgular: Gruplar arasında klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, devam eden gebelik, abortus oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda GnRH antagonist protokol luteal faz desteğinde östrojen kullanımının gebelik sonuçları açısından olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisi izlenmemiştir. Gebelik oranları kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışma grubundan daha fazladır. Bu eğilimin istatistiksel olarak anlamsız oluşu örneklemin sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. IVF'te esas başarı ölçütü canlı doğum sayısı ile ifade edilirse bunu ifade etmek için hastaların uzun dönem gebelik kaydı sonuçlarına ihtiyaç vardır. Daha objektif bir değerlendirme için daha geniş örnekleme olan, demografik özellikleri daha homojen dağılım gösteren hasta gruplarını inceleyen, canlı doğum sayılarını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: luteal faz desteği, estradiol, antagonist protokol

ABSTRACT

Estrogen in Luteal Phase Support: Effects on IVF-ICSI Antagonist Protocol Pregnancy Results

Objective: In this thesis study, it is aimed to investigate the effect of E2 supplementation, which is used in addition to progesterone in luteal phase, on pregnancy outcomes in patients who underwent ovulation induction with GnRH antagonist protocol in IVF treatment.

Methods: In a retrospective planned study, patient files were scanned and the group which had GnRH antagonist protocol ovulation induction and ICSI, receiving daily transdermal (7.8 mg) E2 supplementation in luteal phase support was compared with control group in terms of pregnancy outcomes. The study and control group consists of 64 individuals. β -hCG levels of all patients were measured 12 days after embryo transfer. If the result is negative, treatment is discontinued, if positive, estradiol is discontinued and progesterone support is continued until the 10th week of gestation.

Results: There was no significant difference between groups in terms of clinical pregnancy, biochemical pregnancy, ongoing pregnancy, abortus rates.

Conclusion: In our study, the use of estrogen in the GnRH antagonist protocol luteal phase support did not show any positive or negative effects on pregnancy outcomes.

Although pregnancy rates are not statistically significant in the control group, they are higher than in the study group. The statistically insignificant tendency may be due to the limited sample size. In IVF, if the main success criterion is expressed by the number of live births, the results of long term pregnancy registration of the patients are needed to express this. For a more objective assessment, there is a need for prospective studies comparing the numbers of live births with larger sample sizes, with a more homogeneous distribution of demographic characteristics.

Key words: luteal phase support, estradiol, antagonist protocol

İÇİNDEKİLER

Sayfa:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yardımla Üreme Teknikleri.....	3
2.1.1. IVF Endikasyonları.....	6
2.1.2. IVF Başarıyla İlgili Siklus Öncesi Faktörler.....	7
2.1.2.1. Maternal Yaş.....	7
2.1.2.2. Over Kapasitesi.....	8
2.1.3. IVF Öncesi Değerlendirme.....	10
2.2. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Ovulasyon İndüksiyonu.....	12
2.3. Folikül Aspirasyonu ve Fertilizasyon.....	17
2.4. Embriyo Yönetimi.....	20
2.5. Luteal Faz.....	24
2.5.1. Luteal Fazda Korpus Luteum Fonksiyonu.....	24
2.5.2. Endometrial reseptivite.....	26
2.6. Luteal Faz Yetmezliği.....	28

2.7. Luteal Faz Desteği.....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	31
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR.....	58



TABLolar DİZİNİ

Sayfa:

Tablo 2.1. Yardımcı Üreme Teknikleri	5
Tablo 2.2. ASRM kurumunun transfer edilecek embriyo sayısı ile ilgili rehber tablosu.....	24
Tablo 4.1. Grupların infertilite nedenleri.....	37
Tablo 4.2. Grup özellikleri.....	39
Tablo 4.3. Grupların β -hCG sonuçlarına göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.4. Grupların gebelik oranlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5. Grupların transfer edilen embriyo kalitesi açısından karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.6. Hastaların gruplardan bağımsız olarak β -hCG (+)/(-) olma durumuna göre özelliklerinin karşılaştırılması.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa:

Şekil 2.1. Uzun ve kısa protokoller.....	14
Şekil 2.2. Transvajinal ultrason rehberliğinde folikül aspirasyonunun şematik gösterimi.....	18
Şekil 2.3. Fertilizasyon ve implantasyonun şematik gösterimi.....	22
Şekil 2.4. İmplantasyon öncesi ve sonrasında hCG üretimi.....	26



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa:

Grafik 4.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunda hastaların infertilite tanısına göre dağılımı gösterilmiştir.....	38
Grafik 4.2. Çalışma grubu ve kontrol grubunun hastaların β -hCG sonucuna göre karşılaştırılması.....	41



SİMGELER ve KISALTMALAR

- YÜT:** Yardımcı üreme teknikleri
E2: Estradiol
17β-E2: 17β-estradiol
hCG: Human chorionic gonadotropin
IVF: In vitro fertilizasyon
LFD: Luteal faz desteği
LFY: Luteal faz yetersizliği
GnRH: Gonadotropin releasing hormon
FSH: Folikül stimule edici hormon
rFSH: Rekombinant folikül stimule edici hormon
LH: Lüteinleştirici hormon
P: Progesteron
ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
ET: Embriyo transferi
TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu
PVP: Polivinilprolidon
TTS: Time table slow
TTN: Time table normal
TTG: Time table good
GIFT: Gamet intrafallopian transfer
ZIFT: Zigot intrafallopian transfer
TET: Tubal embriyo transfer
IUI: İntrauterin inseminasyon
mtDNA: Mitokondrial deoksiribo nükleik asit
CCCT: Klomifen sitrat challenge test
EFORT: Eksojen FSH over rezervi testi
AMH: Anti-müllerian hormon
AFC: Antral folikül sayımı
USG: Ultrason
TVUSG: Transvajinal ultrason
OPU: Oosit pick-up (yumurta toplama)

GS: Gestasyonel kese
FKA: Fetal kalp atımı
OK: Oral kontraseptif
BMI: Vücut kitle indeksi
RR: Rölatif risk
CI: Confidence interval (Güven aralığı)
OR: Odds oranı
hMG: Human menopausal gonadotropin
PGT: Preimplantasyon genetik tanı
ASRM: American Society for Reproductive Medicine
OHSS: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
EGF: Erken gebelik faktörü
CSF-1: Koloni uyarıcı faktör-1
LIF: Lösemi inhibe edici faktör
IL-1: İnterlökin-1
HB-EGF: Heparine bağlı epidermal büyüme faktörü
mIU/L: miliinternasyonal ünite/litre
pg/mL: pikogram/mililitre
pmol/L: pikomol/litre
mIU/ml: miliinternasyonal ünite/mililitre
IU/gün: internasyonal ünite/gün
mcg: mikrogram
cm: santimetre

1. GİRİŞ

İnfertilite önemli psikolojik, ekonomik, demografik ve medikal sonuçları olan, günümüzde sık rastlanan bir durumdur. İnfertilite prevalansı aynı kalsa da infertilite tedavisi için başvuru her geçen gün artmaktadır. İnfertilite tedavisinde yardımcı üreme teknikleri (YÜT) tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde YÜT'lerinde istenilen sayıda ve kalitede embriyonun in vitro elde edilmiş olması başarı için yeterli değildir, önemli olan istenilen sayı ve kalitede ebriyonun endometriuma implantasyonunun sağlanması ve oluşan gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanmasıdır. Bu da endometriyal reseptivite kavramını gündeme getirmektedir. Endometrial reseptivite YÜT başarısında kilit rolü oynamaktadır. Endometriyal reseptiviteyi en elverişli hale getirmek için luteal faz boyunca progesteron desteği verilmesi sık uygulanır (Pados 1992, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons 2008).

Luteal faz ovulasyon ile gebeliğin oluşması ya da menstruasyonun başlaması arasındaki 2 haftalık süre olarak tanımlanır (Fatemi 2006). Doğal bir siklusta, ovulasyonu takiben luteal faz progesteron ve estradiol (E2) gibi steroid hormonları salgılayan korpus luteum oluşumuyla karakterizedir. Konsepsiyon ve implantasyon oluşursa gelişen blastokist human chorionic gonadotropin (hCG) salgılar. Embriyodan salgılanan hCG'nin rolü korpus luteum ve salgılarını devam ettirmektir (Penzias 2002).

Uyarılan in vitro fertilizasyon (IVF) siklusları büyük oranda defektif luteal faz ile ilişkilidir (Ubaldi 1997, Macklon 2000, Kolibianakis 2002a, Kolibianakis 2002b). Yardımcı üreme tekniklerinde luteal faz desteği (LFD) implantasyonu arttırmaya yönelik verilen ilaç tedavilerini kapsamaktadır. Gebelik şansını arttırmak için farklı dozlarda, sürelerde ve tiplerde LFD tedavileri geliştirilmiştir. Ancak, optimal tedavi şeması üzerinde henüz fikir birliği bulunmamaktadır (Fatemi 2006).

GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) antagonist siklusta ön tedavi olarak doğal E2 eklenmektedir (Chang 2012). Daha önceki çalışmalar E2 tarafından indüklenen hipotalamus-hipofiz-over aksı üzerindeki doğal negatif feedbackten faydalanılarak folikül stimule edici hormonun (FSH) siklus içi yükselmelerinin etkili şekilde önlenebileceği, folikül senkronizasyonunun arttırılabileceği, ve sonunda daha eşgüdümlü folikül gelişimi sağlanabileceği, bunun da daha fazla matür oositlerin toplanmasıyla sonuçlanacağını göstermektedir (Fanchin 2003a, Fanchin 2003b). Foliküler gelişim ve granüloza hücre proliferasyonu östrojenler ve FSH ile arttırılmaktadır (Ireland 1978). Östrojenin tek başına

granüloza hücrelerinde FSH reseptör proliferasyonunu indüklediği bilinmektedir ve FSH ve E2'nin eşzamanlı enjeksiyonu granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerini ve granüloza ve teka interstisyel dokuda luteinleştirici hormon/hCG reseptörlerini sinerjik olarak arttırmaktadır (Wang 1993).

Progesteron (P) luteal faz desteğinde olmazsa olmaz bir ajan olarak kabul edilmektedir. Oral, intramuskuler, ya da vajinal yoldan kullanılabilir (Posacı 2000, Papuccu 2005). Östrojenler 17β -E2 ya da E2 valerat formunda oosit toplanması sonrası östrojen eksikliği olması görüşüyle luteal faz desteğinde kullanılmaktadır (Pritts 2002). Şimdiye kadar yapılan luteal faz desteğinde östrojen verilmesi görüşünü değerlendirmeyi hedefleyen çalışmalar ikna edici olmayan sonuçlara ulaşmıştır (Kolibianakis 2008). Östrojen oral, intravaginal ya da transdermal uygulanabilir. Çalışmamızın amacı IVF tedavisinde GnRH antagonist protokolle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda luteal fazda progesterona ek olarak verilen E2 desteğinin gebelik sonuçlarına etkisini hasta dosyalarını tarayarak retrospektif olarak incelemektir. Çalışmamızda E2'nin uygulanma yolu transdermaldir. Luteal E2 desteğinin gebelik sonuçları üzerine olumlu etkisi olabileceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite genel olarak bir yıl korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması olarak tanımlanmaktadır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008.). Steril olmayan ancak üreme yeteneğinde azalma görülen kadınları ya da çiftleri tanımlamak için bazı yazarlar *subfertilite* terimini tercih etmektedir. Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı, çoğu ilk 6 ay içinde olmak üzere, korunmasız cinsel ilişki varlığında bir yıl içinde gebe kalmaktadır (Wang 2003, Gnoth 20034). Bu nedenle infertilite çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir ve pek çok hekim için klinik pratiğin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Siklus *fekundabilitesi* bir siklusun gebelikle sonuçlanma olasılığıdır ve fekdite bir siklusun canlı doğumla sonuçlanması olasılığıdır.

İnfertilitenin toplam sıklığı son 30 yılda nispeten değişmeden kalmıştır. Ancak infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi bu süre içinde oldukça değişmiştir. Bu durum üzerinde 3 büyük gelişme en büyük etkiyi göstermiştir:

1. IVF ve diğer YÜT'lerinin kullanılmaya başlanması, YÜT özellikle tubal hasar veya erkek faktörü infertilitesi başta olmak üzere infertilitesi olan pek çok çiftin prognozunu iyileştirmiştir.
2. Toplumun demografik özelliklerinin değişmesi, daha çok kadının biyolojik olarak daha az üreme yeteneğine sahip oldukları ileri yaşlarda gebe kalmaya çalışması ile sonuçlanmıştır.
3. YÜT'lerindeki gelişmeler ve üreme yeteneğinde yaşa bağlı azalma ile ilgili endişeler bir araya gelerek basının ilgisinin ve toplumun infertilite ve modern tedavilerle ilgili farkındalığının artmasına neden olmuştur.

İnfertilitenin ana nedenleri ovulatuvar işlev bozuklukları (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörüdür (%30-40); uterin patoloji göreceli olarak nadirdir ve kalanların nedeni de büyük ölçüde açıklanamamaktadır (Speroff 2014).

2.1. Yardımla Üreme Teknikleri

IVF infertilitenin üstesinden gelmeyi ve müdahalenin sonucu olarak gebelik elde etmeyi hedefleyen bir prosedürdür. Genellikle, overler fertilite ilaçlarının bir kombinasyonu kullanılarak uyarılır ve bir ya da daha fazla oosit ovaryan foliküllerden aspire edilerek toplanır. Bu oositler laboratuarda döllenir ("in vitro"), ardından bir ya da daha fazla

embriyo uterin kaviteye transfer edilir. Bu aşamalar bir IVF siklusu olarak anılan yaklaşık iki haftalık bir süreç içinde gerçekleşir.

Bir insan yumurta hücresinin in vitro döllenişle elde edilen ilk gebelik 1976'da ve in vitro döllenen embriyodan sağlanan ilk canlı doğum ise 1978'de bildirilmiştir (Steptoe 1976, Steptoe 1978). O zamandan beri dünya genelinde dört milyondan fazla gebelik, YÜT olarak bilinen IVF ve modifikasyonlarıyla gerçekleştirildi (tablo 2.1). Tecrübe arttıkça başarı oranları arttı ve bu prosedürler için endikasyonlar genişledi, YÜT günümüzde Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da canlı doğumların %1-3'ünü oluşturmaktadır.



İn vitro fertilizasyon (IVF)
Bir ya da daha fazla oositin ovaryan foliküllerden aspirasyonu, in vitro fertilizasyonu ve daha sonra embriyonun/embriyoların uterusu transferi. Yardımcı üreme tekniklerinde en çok kullanılan prosedür budur.
İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)
Ciddi sperm anormallikleri olan çiftler için özelleştirilmiş bir tekniktir. Fertilizasyonun tek bir spermin oosit içine enjekte edilmesiyle sağlandığı IVF ile birlikte uygulanır.
Gamet intrafallopian transfer (GIFT)
Bir ya da birden çok matür oositin ovaryan foliküllerden aspire edilmesi için laparoskopi kullanılır daha sonra oositler ve sperm fallop tüpüne transfer edilir. GIFT, IVF'ten daha invaziv olmasına rağmen dini ya da kişisel sebeplerle laboratuvarında embriyo gelişimini istemeyen çiftler için uygun olabilir. Ayrıca donör inseminasyon başarısızlığı olan ya da diğer nedenlerle laparoskopi gereken hastalar için uygun olabilir. Başarı şansı bu hastalar için IVF ile benzerdir.
Zigot intrafallopian transfer (ZIFT) ya da tubal embriyo transfer (TET)
Bu prosedür fertilize ovumların (zigotlar) ya da embriyoların fallop tüpüne transferini içerir. ZIFT embriyoların fallop tüpüne transferi için laparoskopi gerekmesi nedeniyle GIFT'in analogudur. Genel olarak başarı oranları IVF ile benzer olmasına rağmen, ZIFT zor transservikal embriyo transferi olan, uterin anomalileri olan (diethylstilbestriol maruziyeti gibi) ya da standart IVF ile tedavi başarısızlığı olan hastalara bazı avantajlar sağlayabilir.

Tablo 2.1. Yardımcı Üreme Teknikleri (Meldrum 1996).

2.1.1. IVF Endikasyonları

Tam bir infertilite değerlendirmesi çiftlerin her ikisine de IVF tedavisine başlamadan önce yapılmalıdır.

IVF ile ilk tecrübe cerrahi olarak düzeltilemeyen tubal hastalığı olan kadınları içermektedir. Etkinliğinin kanıtlanmasıyla IVF aşağıdakilerden bir ya da birkaçını kapsayan diğer infertilite nedenleri olan kadınlar için uygun hale getirilmiştir:

- Tubal faktör (tüpler tamamen kapalıysa IVF primer tedavidir)
- Ciddi erkek faktör infertilitesi (orta şiddette erkek faktörü inseminasyonlarla tedavi edilebilir; erkek faktörü ciddiye IVF primer tedavidir)
- Azalmış over rezervi (konsepsiyon zamanı kritik ve diğer tedavilerle başarı düşükse)
- Tüm diğer infertilite nedenleri, daha az invaziv tedavilerle başarısızlık sonrası (örneğin ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis, açıklanamayan infertilite)
- Ovaryan yetmezlik (donör oositleri kullanılmış olsa bile)
- Uterin faktör (Asherman sendromu ya da uterin kavitenin geri dönüşümsüz hasarı gibi ciddiye IVF ile birlikte taşıyıcı annelik gerekebilir)

IVF'in dezavantajları yüksek maliyet ve çoğul gebelik için artmış riskle ilişkili prosedürler ve ilaçlara ihtiyaç duyulmasını (IVF ile elde edilen gebeliklerin çoğundaki esas maliyetin sebebi budur) ve muhtemelen fetal komplikasyonlarda hafif bir artışı kapsar (Ledger 2006). Bu nedenle, gözlem dahil alternatif tedavi seçenekleri tüpleri açık olan ve ciddi erkek faktör infertilitesi olmayan bir kadın danışıldığında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi kadınlar IVF için bazı endikasyonları olsa da (örneğin pelvik hastalık, endometriozis, açıklanamayan infertilite, başarısız gonadotropin/intrauterin inseminasyon tedavisi) tedaviden bağımsız gebelik oranlarına sahiptirler. Genç kadınlarda subfertilitenin tedavi edilebilir sebepleri IVF tedavisinden önce tedavi edilmelidir çünkü tedavi doğal konsepsiyonun başarısını arttırabilir.

Genellikle, gebe kalma için salt engellerin yokluğunda (kapalı fallop tüpleri, ciddi erkek faktörü) çiftlere IVF tedavisine başlamadan önce 3-6 siklus süperovulasyon ve intrauterin inseminasyon (IUI) önerilebilir. Gebe kalmaya görünür engeli olmayan genç çiftleri danışırken makul süre bir yıllık korunmasız ilişki ve oldukça sık konsepsiyon olan bir yıllık geleneksel tedavi (yaklaşık %85'i ilk yıl ve %50'si ikinci yıl gebe kalır) sonrasındır. Daha yaşlı çiftlerde geleneksel tedavinin daha az başarılı olması ve zamanın gebe kalma olasılığı üzerinde daha önemli rol oynaması nedeniyle genellikle daha kısa

periyod kullanılır. 40 yaşından büyük kadın partner olan çiftlere ilk tedavi seçeneği olarak IVF önermek mantıksız değildir.

IVF ayrıca uterusu olmayan ya da gebelik tıbbi olarak kontraendike olan kadınların taşıyıcı annelerinde gebelik elde etmek için kullanılmaktadır.

Ayrıca aşağıdaki klinik durumlarda IVF faydalı olabilir:

- Cinsiyet seçimi (Türkiye’de yasal değildir)
- Preimplantasyon genetik tanı (PGT)
- Mitokondrial hastalıkların önlenmesi – İki IVF tekniği, maternal spindle (iplikçik) transferi ve pronükleer transfer, mitokondrial deoksiribonükleik asitte (mtDNA) kalıtılmış mutasyonu olan (ki bu da etkin tedavisi olmayan genetik hastalıkların önemli bir nedenidir) kadınlarda ümit vadeden uygulamalardır (Tachibana 2009, Craven 2010, Gorman 2015). Bu prosedürler üç kişilik IVF ya da üç ebeveynli IVF’e hitap edebilir. Maternal spindle-kromozomal transferde, donör yumurtadan nükleus uzaklaştırılır ve müstakbel (planlanan) annenin yumurtasının nükleusu ile yer değiştirilir. Pronükleer transfer için, her iki yumurta fertilize edilir, annenin fertilize yumurtasının nükleer DNA’sı, nükleer DNA’sı uzaklaştırılmış olan donör fertilize yumurtasına transfer edilir. Birleşik Krallık Avam Kamarası 2015’te genetik ebeveynden donör yumurtası içine nükleus transplantasyonuna izin veren (ki bu da mitokondrial donasyona eşdeğerdir) düzenlemeleri onaylamıştır (Dyer 2015). Bu prosedürden Birleşik Krallıkta her yıl 150 kadının potansiyel olarak faydalanacağı tahmin edilmektedir (Gorman 2015).

2.1.2. IVF Başarısıyla İlgili Siklus Öncesi Faktörler

Birçok prosedür öncesi faktör IVF başarısını etkileyebilir (yaş, infertilite tanısı, önceki reproduktif-obstetrik hikaye) (Baker 2010).

2.1.2.1. Maternal Yaş

2010 yılı YÜT ulusal özet raporuna göre Amerika Birleşik Devletlerinde YÜT tedavisi gören hastaların ortalama yaşı 36’dır (www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART_2010_National_Summary_Report.pdf., 2010). IVF başarısının major belirleyicisi kadının yaşıdır. IVF daha genç kadınlarda genel olarak infertilitenin üstesinden gelmesine rağmen, özellikle 40 yaş üzeri daha yaşlı kadınlarda yaş bağımlı fertilitate azalmasını geri çevirmemektedir (Malizia 2009, Baker 2010). 2012’de donör olmayan yumurtalardan elde edilen embriyolarla yapılan canlı doğumla

sonuçlanan siklusların anne yaşıyla ilişkisi şu şekildedir: 35 yaş altı (%40.7), 35-37 yaş arası (%31.3), 38- 40 yaş arası (%22.2), 41-42 yaş (%11.8) ve >42 yaş (%3.9) (www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0, 2012).

Başarıdaki bu düşüş fertilite tedavisinin diğer formlarıyla paralellik göstermektedir (Hull 1994). IVF’te azalmış başarı hem gonadotropin uyarısına azalmış ovaryan cevap (Azalmış sayıda IVF için uygun oositle sonuçlanır) hem de kötü yumurta kalitesine bağlı azalmış embriyo implantasyon oranlarına bağlıdır (Sauer 1992, van Rooij 2003). Ek olarak, spontan abortus riski yaşlı kadınlarda anlamlı bir şekilde daha yüksektir.

Donör oositi olmadan yapılan IVF için yaş üst sınırı tartışmalıdır ve yerine göre değişmektedir fakat genellikle 41-45 yaş arasında değişir (Klipstein 2005). Analog oositlerle 45-49 yaş arası kadınlarda yapılan bir IVF serisinde 231 hastadan 70’inin siklusu (%30) oosit toplanması öncesi iptal edilmiştir, oosit toplanması başına gebelik oranı genel olarak %21’dir (161 hastanın 34’ü), fakat 34 gebeliğin sadece 5’i canlı doğumla sonuçlanmıştır ve bu kadınların tamamı 45 yaşındadır (Spandorfer 2007). Başlatılan siklus başına canlı doğum oranı 231 hastada 5’tir (% 2.1).

2.1.2.2. Over Kapasitesi

Serum FSH ve estradiol konsantrasyonları IVF prosedürünün başarısını öngörmeye yardımcı olabilir. Menstruasyonun 3. gününde yüksek seviyede olmaları kötü prognostik faktördür.

- Erken foliküler fazda yükselmiş serum FSH konsantrasyonları (siklusun 3.günü) IVF sonrası gebelik için kötü prognozla ilişkilidir (Toner 1991). Ancak, FSH konsantrasyonları siklustan siklusa dalgalanma gösterebildiği için tek ölçüm yeterli olmayabilir. Bu konudaki bir çalışmada, siklusun 3. günü bir kez yüksek (>20mIU/L) ve birçok normal FSH değeri olan kadınların %6’sı IVF sonrası gebe kalmış, oysaki iki veya daha fazla seferde yüksek FSH konsantrasyonları olan kadınların hiçbiri gebe kalamamıştır (Toner 1991). Diğerleri benzer sonuçlar bildirmiştir (Roberts 2005). 21 çalışmanın meta-analizi bazal FSH’nın kötü over cevabı ya da gebe kalamamayı öngörmeye, verilen tüm tahlillerde sadece aşırı derecede yüksek FSH konsantrasyonlarında klinik değeri olduğu sonucuna varmıştır (Bancsi 2003).

Bu testin faydası FSH tahlillerinin standardizasyonundaki eksiklik nedeniyle sınırlıdır. Aynı serum örneklerinin farklı FSH tahlilleri ile değerlendirilmesi sonucu üç kata kadar farklı sonuçlar alınabilmektedir (Taylor 1994). Sonuç olarak, sınırda yüksek

serum FSH seviyeleri, kullanılan tahlilde bu bağlamda belirtilmelidir, bireysel programlar hastaları uygun şekilde danışmak için spesifik FSH değerleri karşısında kendi sonuçlarını hesaplamalıdır. Ancak, çok yüksek seviyeler (iki ya da daha fazla defa verilen tahlildeki değer normalin üzerinde olması) yüksek negatif prediktif değere sahiptir.

- Siklusun 3. günü estradiol konsantrasyonlarının yüksek olması ayrıca IVF sonrası kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir çünkü bu konsantrasyonlar hızlı prematüre folikül alımı ve azalmış oosit sayısı olduğunda ortaya çıkar. Bir raporda, 75 pg/mL'nin (275 pmol/L) üzerindeki estradiol konsantrasyonunda kadınlarda gebelik oluşmamıştır (Licciardi 1995). FSH ölçümleri gibi estradiol seviyeleri de farklı tahlillerde değişkenlik göstermektedir ve bu nedenle açıklanmalıdır. Yüksek serum estradiol seviyesi siklusun 3. günü yüksek FSH seviyesi gibi takip eden sikluslar için aynı negatif prognostik değere sahip değildir.

IVF planlanan 35 yaş üzeri tüm kadınlarda serum FSH ve estradiol seviyeleri siklusun 3.günü ölçülür (menstrüel kanamanın 3.günü) ve serum FSH konsantrasyonları >20 mIU/mL ya da serum estradiol konsantrasyonları >100 pg/mL (367 pmol/L) olanlarda IVF sikluslarına başlanmaz.

Over rezervini ölçmek için birçok başka test kullanılabilir (Maheshwari 2006). Diğer merkezler IVF'e kötü cevap verme ihtimali olan kadınları belirlerken şu testleri kullanabilirler: klomifen sitrat challenge test (CCCT), antral folikül sayısı (AFC) ya da over volumun ultrason ile değerlendirilmesi, eksojen FSH over rezervi testi (EFORT), inhibin B ya da anti-Müllerian hormon (AMH) seviyelerinin ölçümü (Hazout 2004, Jain 2004, Hendriks 2005a, Hendriks 2005b, Muttukrishna 2004, Kwee 2006, Hendriks 2007, La Marca 2007, Gnoth 2008, Broer 2009, Reichman 2014). Hiçbir testin diğerlerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Hemen hemen tüm YÜT programları benzer over rezerv testlerini uygular; ancak bu testlerin her birinin uygulanması sorgulanmış, sınırlılıkları belirtilmiştir (Maheshwari 2006, Mol 2006).

CCCT yapılırken hastaya siklusun 5.gününden 9.gününe kadar 100mg/gün klomifen sitrat verilir, 10. gün FSH seviyesi 10-12mIU/ml'den az olmalıdır. Sağlıklı kadınlarda klomifen sitrat FSH'yı stimüle etse de yükselen E2 FSH'yı normal aralıklara geri çeker. Düşük over rezervi olan kadınlarda hipofiz daha belirgin FSH artışı ile tepki gösterir ve yükselen E2 seviyesi FSH'yı hemen geri çekemez (Gardner 2007).

AMH preantral ve küçük antral foliküllerden köken aldığı için, düzeyleri gonadotropinlerden bağımsızdır, sikluslar sırasında ve arasında az değişkenlik gösterir (Fanchin 2005, Hehenkamp 2006, Tsepelidis 2007). Küçük antral foliküllerin sayısı kalan

folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkilidir, menopoza yakın dönemde AMH düzeyleri ilerleyici şekilde düşerek saptanamaz hale gelmektedir (de vet A 2002, van Rooij 2004, van Rooij 2005, Sowers 2008). AMH kötü ya da aşırı over rezervi için iyi bir öngörüdür fakat canlı doğum için değildir (Broekmans 2006, Arce 2013, Broer 2013, Iliodromiti 2014). Ultrason temelli testlerde, bir sistematik derleme kötü cevap için anormal antral folikül sayısının over volümünden daha iyi bir öngörücü olduğu sonucuna varmıştır, fakat ultrason temelli testlerin hiçbiri düşük gebelik şansı için yüksek öngörücü değildir (Hendriks 2007). AMH ve ultrason ile AFC'yi karşılaştıran birçok çalışma AMH'nin kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası oosit üretimiyle AFC'den daha güçlü ilişkide olduğunu bildirmişlerdir (Andersen 2011, Anckaert 2012, Arce 2013, Nelson 2015).

Siklusun 3. günü FSH ve E2 seviyeleri ölçümü basittir ve maliyet etkinliği avantajına sahiptir (Jain 2004). Tekrarlayan FSH ölçümleri yüksekse, diğer tedavi seçenekleri (örneğin oosit donasyonu) önerilmelidir. Oosit donasyonu kullanıldığında fertilitede yaşa bağlı gerileme olmamaktadır (Sauer 1992). Eksojen gonadotropinlere zayıf over yanıtı olan daha genç kadınlar da test edilmelidir.

2.1.3. IVF Öncesi Değerlendirme

Başarıya olumsuz etkisi olan faktörler:

Hidrosalpinks — Çalışmalar tutarlı olarak göstermiştir ki hidrosalpinks varlığı kötü IVF sonuçlarıyla ilişkilidir: canlı doğum oranı hidrosalpinks olmayanların yarısı kadardır (Zeyneloğlu 1998). Üstelik, randomize çalışmalar hidrosalpinks olan kadınlarda IVF öncesi salpenjektomi yapılmasının gebelik oranlarını arttırdığını göstermektedir, bu nedenle önerilmelidir (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons 2008, Johnson 2010).

Hidrosalpingeal sıvı transfer edilen embriyo ya da endometrial reseptiviteyi olumsuz etkileyerek başarılı gebeliğin yerleşimini bozabilir. Bu ters etkiler mekanik faktörler, mikroorganizmalar, endotoksinler, sitokinler, gıda eksikliği, oksidatif stres ve/veya kadın genotipi (HOXA 10) aracılığıyla olabilir (Strandell 2002). Laparoskopik salpenjektomi bu hasta grubunda tercih edilen ve maliyet etkin olan yaklaşımdır. Diğer potansiyel etkin yaklaşımlar salpingostomi ve histeroskopik tubal oklüzyondur.

Sigara — Sigara kullanımı IVF başarı oranlarını düşürür (daha az oosit toplanır) ve genel sağlık üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır (Younglai 2005, Fuentes 2010); sigara içicilerine sigarayı bırakmaları önerilmelidir.

Başarı üzerinde etkisi olmayan ya da önemsiz etkisi olan faktörler:

- Leiomyom – Leiomyomların IVF üzerindeki etkileri yerleşim yerine göre değişir: submuköz myomlar başarı şansını azaltır, subserozal myomların herhangi bir etkisi yoktur. İntramural myomların etkisi net değildir. On dokuz gözlemsel çalışmanın meta-analizi kaviteyi bozmayan intramural myomu olan kadınlarda myomu olmayanlarla karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarında (RR 0.79, %95 CI 0.70-0.88) ve klinik gebelik oranlarında (RR 0.85, %95 CI 0.77-0.94) anlamlı düşüş olduğunu göstermiştir (Sunkara 2010). Ancak, şimdiye kadar hiçbir çalışma myomektominin gebelik sonuçlarını iyileştirdiğini doğrulamamıştır (Van Voorhis 2006).
- Endometrioma ve endometriozis – IVF öncesi asemptomatik endometriomanın cerrahi olarak çıkarılması tartışmalı olsa da en uygun yaklaşım üzerinde fikir birliği yoktur (Raffi 2012). Cerrahi over rezervine zarar verebileceğinden ve YÜT sonuçlarını iyileştirmediğinden rutinde IVF tedavisi başlamadan endometriomalar cerrahi olarak çıkarılmamaktadır (Tsoumpou 2009, Benschop 2010). Endometriozisi olan YÜT tedavisi alan kadınların diğer infertilite nedenleri olanlarla benzer klinik gebelik ve canlı doğum şansına sahip olduğu görülmektedir (Barbosa 2014).
- Önceki gebelik hikayesi – Daha önceki canlı doğum başarılı IVF için yüksek olasılıkla ilişkilidir, fakat bir ya da daha fazla düşük hikayesi başarı olasılığını önemli ölçüde düşürmez (Baker 2010).
- Önceki başarısız IVF siklusu – Bir IVF siklusunda başarısızlık tahminen dördüncü IVF siklusuna kadar sonraki tedavinin başarı oranlarını düşürmez (Meldrum 1998).
- Obezite – İnfertilite aşırı kilolu ve obez kadınlar arasında daha yaygındır ve IVF bu kadınlarda biraz daha az başarılıdır.
- Aspirin, akupunktur, heparin – Meta-analizler IVF siklusunun herhangi bir döneminde aspirin (Groeneveld 2011, Siristatidis 2011, Dentali 2012), akupunktur (Zheng 2012, Cheong 2013), ya da heparin (Akhtar 2015) kullanımıyla klinik gebelik oranlarında istatistiksel düzelme göstermemiştir. Profilaktik aspirin kullanımının diğer gebelik sonuçları üzerine etkinliğini değerlendirmek için yetersiz bilgi vardır (Groeneveld 2013).

- Edinilmiş ya da kalıtılmış trombofili – Yüksek kalitede bilgi mevcut olmasa da, antikardiolipin ya da lupus antikoagülan antikorlarının tek başına varlığı ya da sık kalıtsal trombofililerden biri IVF başarı oranlarını olumsuz etkileyecek gibi görünmemektedir. Mevcut kanıtlar bu kadınlar IVF tedavisi aldığı anda heparinin rutinde endike olmadığını önermektedir. Gebelik tespit edildiğinde heparin profilaksisi için endikasyonlar ayrıca tartışılmıştır.
- Endometrial kalınlık – Endometrial kalınlık ve IVF sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen 2014 yılı meta-analizi endometrial kalınlığın IVF sonrası gebelik oluşmasının zayıf öngörücüsü olduğu ve siklus iptali, tüm embriyoların dondurulması ya da daha ileri IVF tedavisinden kaçınmak için bir kriter olarak kullanılmaması gerektiği sonucuna varmıştır (Kasius 2014).

2.2. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Ovulasyon İndüksiyonu

IVF sonrası ilk başarılı doğum spontan ovulatuvar siklusla başarılmıştır; tek oosit toplanmış ve tek embriyo transfer edilmiştir (Steptoe 1978). Ancak, bu yöntemi kullanırken başarı oranları düşüktü ve çoğu araştırmacı ovaryan stimülasyon yöntemlerini çok sayıda folikülün senkronize gelişimini sağlamak için benimsedi (Ingerslev 2001). Sonuç olarak multiple matür oosit toplanabildi ve dölenebildi. Tek seferde multiple embriyo transferi, embriyolardan en azından birinin implante olup canlı doğum sağlayabilmesi şansını önemli ölçüde arttırdı (Paulson 1986). Bu uygulamanın doğal bir sonucu çoğul gebeliklerde artışı.

Multiple foliküler gelişim klomifen ya da tamoksifen gibi oral kullanılan selektif östrojen modulatorleriyle sağlanabileceken çoğu program günlük eksojen FSH enjeksiyonlarını içeren stimülasyon rejimlerini kullanır. GnRH analogu endojen luteinleştirici hormon (LH) dalgalanmasını (surge) önlemek için kullanılır. hCG ovulatuvar kaskadı başlatmak için LH yerine kullanılır ve foliküller olgunlaştığında verilir.

The American College of Chest Physicians IVF tedavisi alan kadınlarda ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmediği sürece rutin tromboz profleksisi kullanımını önermemektedir (Bates 2012).

Kontrollü ovaryan stimülasyonun olmadığı IVF sikluslarında (örneğin donör yumurtası, dondurulup çözölen embriyo kullanımı) gebelik oranları en az %10 daha fazladır (www.cdc.gov/art 2010, Roque 2013, Yeh 2014, Roque 2015). Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonun toplanan oosit sayısını arttırmasına rağmen, endometrial reseptiviteyi bir dereceye kadar inhibe ettiği görölmektedir (Paulson 1990). Endometrial reseptivitenin

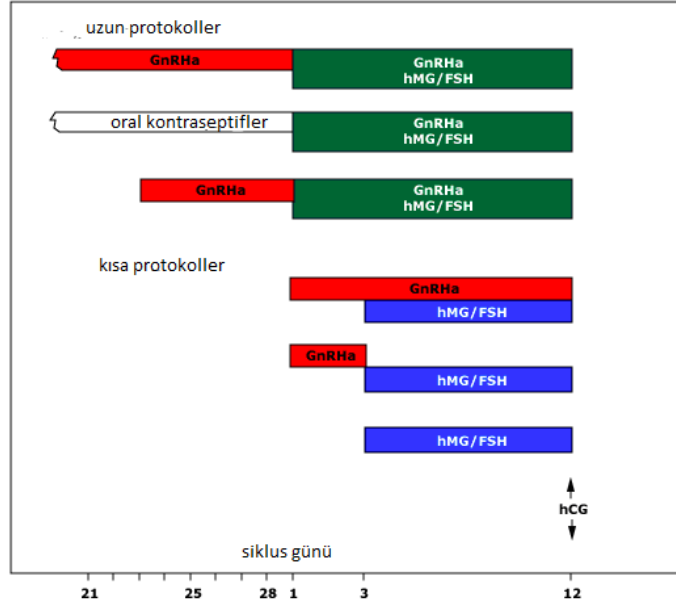
azalmasında en muhtemel neden ovaryan stimülasyonun tüm tiplerinde görülen progesteron düzeyindeki prematür (erken) artıştır (Saadat 2004) ve bu da implantasyon penceresinin erken oluşmasına ve endometrium-embriyo senkronizasyonunun buna bağlı olarak bir derece bozulmasına neden olur (Kolb 1997). Endometrial reseptivite üzerindeki etkinin önemi net değildir, ayrıca embriyo kalitesi muhtemelen rol oynar. Kontrollü ovaryan stimülasyon sadece endometrial reseptiviteyi bozmaz, ayrıca plasental gelişim ve dolayısıyla gebelik sonucunu da engeller (Richter 2006, Shapiro 2008, Haouzi 2009, Shapiro 2011).

Uzun ve kısa protokoller — “Uzun protokoller” IVF siklusu öncesi menstruel siklus içinde ilaçların başlanmasını içermektedir – bu GnRH agonisti ya da oral kontraseptif haplarla yapılabilir. Genellikle, maliyet nedeniyle GnRH agonistleri uzun protokolde GnRH antagonistlerine tercih edilir.

İlaçların doğal menstruel siklus sırasında başladığı rejim “Kısa protokoller” olarak adlandırılır. Stimülasyon human menopausal gonadotropinler (hMG) ya da FSH ile sağlanır ve spontan ovulasyon GnRH agonisti (başlangıçta leuprolid kullanıp azalan dozlarla devam ederek) ya da GnRH antagonistleri ile sağlanır. GnRH antagonistler kısa protokolde GnRH agonistlerden daha çok tercih edilir.

Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi, hipofizier baskılanma için GnRH agonist kullanıldıysa uzun protokollerin kısa protokollerden daha başarılı olduğunu bulmuştur (klinik gebelik oranı OR 1.50, %95 CI 1.16-1.93) (Maheshwari 2011).

Uzun ve kısa protokollerin örnekleri şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Uzun ve kısa protokoller (Barbieri 1999).

GnRHa: gonadotropin releasing hormon agonist analogu

hMG: human menopausal gonadotropin

FSH: folikül stimule edici hormon

hCG: human chorionic gonadotropin

GnRH agonist (uzun) protokol — Sık kullanılan bir rejim GnRH agonistle başlar, yaklaşık 2 hafta boyunca ya da down regülasyon (baskılanma) tamamlanana kadar günlük dozlarla devam edilir ("**uzun protokol**"). Hipofizier gonadotropin üretimi inhibe edilir, böylece siklus kontrolü en üst düzeye çıkar. LH sekresyonunun pituitier baskılanması, ovaryan folikül grubunun tam maturasyonu öncesi olan endojen LH dalgalanmasını önlemek için önemlidir. Amerika Birleşik Devletlerinde, leuprolid asetatın günlük 0.5-1 mg dozu sıklıkla kullanılır; ilacın daha yüksek dozlar içeren tek bir depo enjeksiyonu bir alternatiftir (Albuquerque 2013). Down regülasyon 30 pg/mL'nin altındaki serum estradiol düzeyiyle doğrulanır. GnRH agonisti IVF siklusundan önceki siklusun luteal fazında başlatılırsa, agonistin başlangıç uyarıcı etkisi endojen progesteron ve estradiol sekresyonuyla engellenir. Alternatif olarak, IVF siklusunun başlangıcından önce menstruasyon zamanını ayarlamak ve GnRH agonistinin hipofizier sekresyon üzerindeki başlangıç uyarıcı etkisini engellemek için kullanılabilir. Bir rejim iki hafta oral kontraseptif kullanımını, oral kontraseptif başlandıktan bir hafta sonra GnRH agonist başlanıp bir hafta boyunca eşzamanlı kullanımını, daha sonra GnRH agonistinin tek başına bir hafta devam edilmesini kullanır.

Stimulasyon başladığında, foliküler gelişimi uyarmak için hMG (ya da FSH, ya da her ikisi de) 225-300 IU/gün dozla subkutan başlanır, GnRH agonisti prematür LH dalgalanmasını önlemek için daha düşük bir dozda devam edilir(van Wely 2003). hMG dozu sonradan foliküler gelişime (transvajinal ultrason ile belirlenir) ve serum estradiol konsantrasyonlarına (granüloza hücre proliferasyonunun göstergesi) göre ayarlanır. Bir **“step-down”** protokolünde, gonadotropinin başlangıç dozu yüksektir ve cevaba göre siklus boyunca dozda kademeli azaltmalar yapılır. Bir **“step-up”** protokolünde gonadotropinin başlangıç dozu düşüktür ve siklus boyunca cevaba göre kademeli olarak arttırılır.

Bir meta analiz IVF-ICSI sikluslarında uzun down regülasyon protokolünde hMG'nin rekombinant FSH'ya karşı etkinliğini karşılaştıran 7 randomize çalışmayı değerlendirmiştir (Coomarasamy 2008). hMG kullanımı canlı doğum oranında anlamlı artışla ilişkili bulunmuştur (RR 1.18, %95 CI 1.02-1.38; havuza alınan risk farkı %4 %95 CI %1-7). Spontan abort, çoğul gebelik, siklus iptali ya da OHSS oranları açısından ilaçlar arasında anlamlı farklılık yoktur. Ancak, hasta seçimi sorunları ve IVF sonucunu etkileyen sayısız diğer faktörler nedeniyle hMG'nin FSH ile karşılaştırılması tek başına tartışmalı kalmaktadır ve bir stimulasyon tipinin diğerine kesin üstünlüğü henüz kanıtlanmamıştır.

GnRH agonist flare protokol — Stimulasyona kötü cevap veren hastalarda, GnRH agonist ovaryan stimulasyonla birlikte verilebilir, böylece hipofizin başlangıç (agonistik) cevabı ovaryan stimulasyon için kullanılabilir. Aynı zamanda “flare” (alev) protokolleri olarak anılan bu protokoller spontan menstruasyon sırasında ya da oral kontraseptif kullanımından günler ya da haftalar sonra başlatılır. Bir rejim düşük doz leuprolidin (40mcg günde iki kez) menstruasyonun 3.günü ya da son oral kontraseptif haptan 3-5 gün sonra başlanmasını kullanır. Bu rejime “mikrodoz Lupron flare” denir ve sıklıkla 600 IU FSH ya da hMG ile kombine edilir. Leuprolid gelişen foliküllere ek stimulasyon sağlar ve bunu izleyen prematür LH dalgalanmasını engeller, bu sırada down regülasyon stimulasyonun 5. günü tamamlanır (Chung 2011).

FSH'nın rekombinant LH ile birlikte kullanımı FSH'nın tek başına kullanımıyla ayrıca karşılaştırılmıştır. YÜT tedavisi alan ≥ 35 yaş kadınlarda (uzun protokol: beş çalışma, GnRH antagonist: bir çalışma, mikrodoz flare: bir çalışma) bu iki yaklaşımın meta analizinde FSH'nın rekombinant LH ile kombinasyonu daha yüksek implantasyon oranıyla (OR 1.36, %95 CI 1.05-1.78) ve klinik gebelik oranıyla (OR 1.37, %95 CI 1.03-1.83) sonuçlanmıştır (Hill 2012). Çalışmaların beşinde, rekombinant LH dozu 150 U olup

siklusun 6. ya da 7. gününde başlanmıştır. Bu çalışma LH'nın FSH ile kombinasyonunun tek başına FSH ile karşılaştırıldığında ovaryan stimülasyonu iyileştirdiğini desteklemektedir; bu sonuç hMG'nin hem FSH hem LH içermesinden dolayı FSH'dan üstün olduğunu öne süren meta analizle tutarlıdır (Coomarasamy 2008).

GnRH antagonist (kısa) protokol — GnRH antagonistler GnRH agonistlerden daha hızlı hipofizier duyarısızlaştırma (desensitizasyon) sağlar. GnRH antagonist kullanılacaksa, agonistle öntedavi gerekli değildir. Stimülasyon menstruasyon sırasında (“kısa protokol”) ya da oral kontraseptiflerle ayarlanabilen öntedavi süresinden sonra başlanır (Griesinger 2008). Foliküller büyüdüğünde (tipik olarak en geniş çapı >14mm olduğunda) erken LH artışını engellemek için antagonist verilir. Alternatif olarak, bazı programlarda önce siklusun belirli bir günü, genellikle 7. gün, GnRH antagonist verilir. Günlük antagonist enjeksiyonları hCG verilmesine kadar devam eder. Bir meta analizde uzun GnRH agonist protokolle karşılaştırıldığında GnRH antagonist kullanımı OHSS insidansını klinik gebelik oranında çok az düşüşle beraber (OR 0.84, %95 CI 0.75-0.94) %60 azaltmıştır (OR 0.43, %95 CI 33-0.57; mutlak risk redüksiyonu %4) (Al-Inany 2011).

Ovulasyon için tetiklemeler (triggers) — Ovaryan foliküller matür olarak değerlendirildiğinde (iki ya da daha fazla folikül ortalama çapı 18 mm ya da üzerinde olduğunda ve serum estradiol seviyesi her co-dominant folikül için 200 pg/mL (734 pmol/L) olduğunda) ovulatuar kaskadı başlatmak için tetikleyici verilir.

Ovulasyonu tetiklemek için hem üriner hem rekombinant hCG mevcuttur. Bir meta analiz rekombinant ve üriner hCG'nin son foliküler maturasyon indüksiyonu için kullanımı arasında klinik sonuçlar açısından farklılık bulamamıştır (Al-Inany 2005). 250 mcg rekombinant hCG dozu üriner hCG'nin standart dozlarına (5000-10000 ünite) eşdeğer görünmektedir (Ludwig 2003).

hCG kullanımıyla ilgili endişelerden biri hCG'nin uzamış yarıömürüne bağlı olarak OHSS riskinin artmasıdır. Daha kısa yarı ömrü olan rekombinant insan LH (15000-30000 IU) IVF tedavisi alan 259 kadında ovulatuar tetiklemede hCG (5000 IU) ile karşılaştırılmıştır (European Recombinant LH Study Group 2001). 15000-30000 IU arasındaki LH dozu toplanan oosit sayısı, embriyo sayısı ve klinik gebelik açısından hCG kadar etkindir ve LH hCG'den anlamlı olarak daha düşük OHSS riskiyle ilişkilidir.

Amerika Birleşik Devletlerinde GnRH agonistler ayrıca ovulasyon tetiklenmesinde kullanılmaktadır, genellikle leuprolid asetat 1-4 mg tek enjeksiyon ya da 12 saat arayla iki doz halinde kullanılır. Hipofiz LH dalgalanması ile cevap verir, bu yüzden siklusun erken aşamalarında GnRH agonistle down regüle edilemez

(baskılanamaz). Bu nedenle, bu yöntem genellikle sadece GnRH antagonist protokolle birlikte kullanılır. 2014 yılı meta analizinde GnRH agonistlerle yapılan ovulasyon tetiklemesinde ovaryan hiperstimulasyon oranı hCG ile yapılandırılan daha düşük olsa da GnRH agonist protokol anlamlı olarak daha düşük gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkilidir (Youssef 2014).

Diğer seçenekler — Klomifen/gonadotropin rejimi ayrıca ovulasyon induksiyonu için kullanılmaktadır, fakat bir sistematik derlemede rutin IVF uygulamasında kullanımının önerilmesi için yetersiz kanıt bulunmuştur (Gibreel 2012).

Kötü cevap verenler ve aşırı cevap verenler — Siklusların yaklaşık %10'u oosit toplanması öncesi iptal edilmektedir (www.cdc.gov/art/ARTReports.htm 2013); yaş arttıkça oran da artmaktadır. Siklus kötü ya da aşırı ovaryan cevap varsa iptal edilebilir. İptal edilen siklusların %84'ü oosit üretimi olmaması ya da yetersiz oosit üretimi olması nedeniyle, %4'ü aşırı cevap nedeniyle iptal edilmiştir.

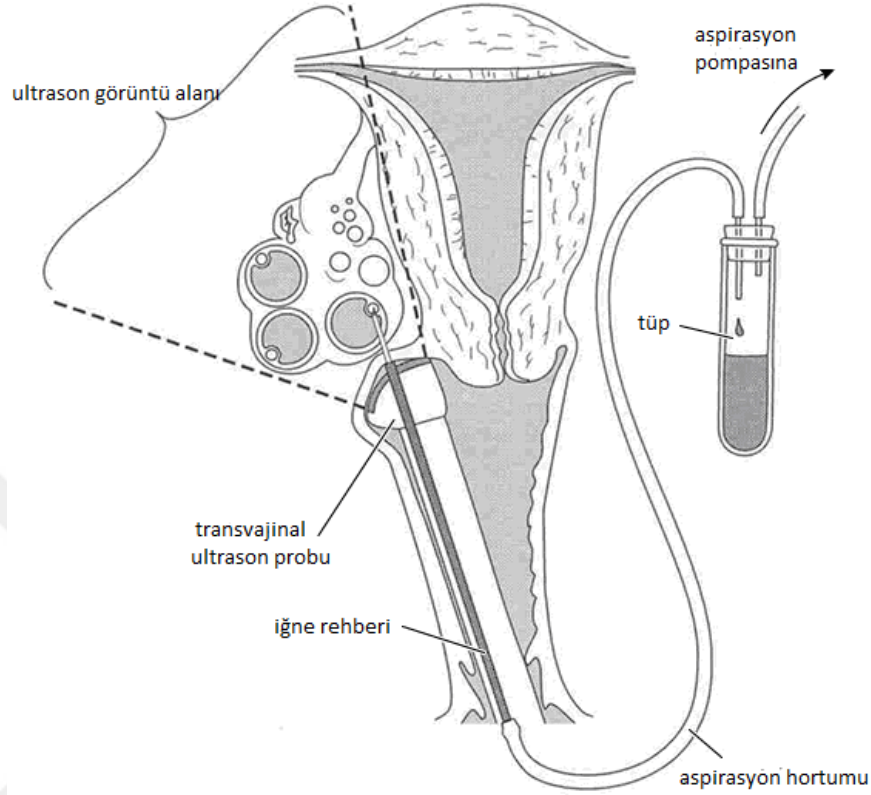
“Kötü cevap veren” terimi overi uyarmak için yüksek doz ilaç ihtiyacı olan fakat optimalden daha az sayıda oosit üreten ve/veya göreceli olarak düşük E2 seviyeleri olan kadınları tanımlamak için kullanılır. Tanım hem (1) bir IVF siklusuna başladıktan sonra kötü ovaryan cevabı olan kadınlar, hem de (2) ileri yaş ve siklus öncesi anormal ovaryan rezerv testleri nedeniyle kötü cevap verme ihtimali olan (ayrıca “kötü cevap vermesi tahmin edilen”) kadınlar için kullanılır; fakat klinikte kullanılan spesifik kriterlerde ve araştırma çalışmalarında kötü cevap verenleri tanımlamak için geniş çeşitlilik vardır (Ferraretti 2011, Polyzos 2011). Randomize çalışmaların sistematik derlemelerinde, bu kadınlarda kötü over rezervini iyileştirmek için hiçbir müdahale yüksek etkinlikte olmamıştır (Shanbhag 2007, Kyrou 2009, Xiao 2013). Bu hastalarda karar verirken göz önünde tutulması gereken önemli nokta uyarlanmış bir yaklaşımla IVF tedavisine devam edip etmemektir (Arslan 2005).

Aşırı cevap verenler çok sayıda matür oosit üretir ve/veya yüksek E2 seviyelerine sahiptir. Stimulasyon protokolünün düzenlenmesi OHSS'yi engellemek için önemlidir.

2.3. Folikül Aspirasyonu ve Fertilizasyon

Oosit toplanması — Günümüzde, oosit toplanması hemen hemen her zaman transvajinal ultrason rehberliğinde folikül aspirasyonu yöntemiyle yapılmaktadır. İşlem hCG verilmesinden 34-36 saat sonra yapılır. Doğrudan ultrason görüntülemesi ve birtakım anestezi/analjezi altında (sıklıkla intravenöz propofol, ayrıca bilinçli sedasyon ya da

rejyonel blok da kullanılabilir) (Kwan 2013) iğneyle sırayla her bir foliküle girilir ve folikül içeriği aspire edilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Transvajinal ultrason rehberliğinde folikül aspirasyonunun şematik gösterimi. Ultrason probu steril plastik kondomla kaplanmıştır (Paulson 1998).

Transvajinal folikül aspirasyonunun birkaç komplikasyonu vardır (Evers 1988); sadece bir vaka serisinde elle tutulur enfeksiyon riski bulunmuştur ve antibiyotik profilaksisiyle riskin %3'ten %0'a düştüğü bildirilmiştir (Howe 1988). Profilaktik antibiyotik kullanımı kapsamlı olarak çalışılmamıştır; embriyo transferi öncesi antibiyotik kullanımı üzerine kısıtlı mevcut bilgi klinik gebelik oranlarını iyileştirmede faydası olmadığını ileri sürmektedir (Kroon 2012). Olgu sunumlarında enfeksiyonlar bildirildiğinden, çoğu hekim antibiyotik kullanmaya devam etmektedir (Sauer 1992). Enfeksiyonlar öncelikli olarak hidrosalpinksin olan hastalarda hidrosalpinksin kronik inflamasyon zemini oluşturması gibi kronik süreçlerin reaktivasyonuna bağlanmıştır. Hidrosalpinksin genellikle IVF öncesi cerrahi olarak çıkarılması nedeniyle antibiyotik ihtiyacı daha azdır fakat kullanımı genital bölge kolonizasyonunu azaltabilir (Kroon 2012).

Transvajinal ultrason rehberliğindeki aspirasyon öncesi, oositler laparoskopinin doğrudan görsel rehberliğinde toplanıyordu. Bu yöntem hala zaman zaman GIFT ile birlikte overleri pelviste olmayan kadınlarda (radyasyon tedavisi öncesi ovaryan transpozisyon sonrası gibi), ya da vajinal kanalı olmayan kadınlarda (örneğin vajenin konjenital yokluğu) kullanılmaktadır.

Toplanan oosit sayısı — Farklı yaş gruplarından kadınların 600000'in üzerinde tedavi siklusunun analizinde, canlı doğum oranı 15 oosite kadar toplanan oosit sayısı arttıkça artmıştır (van Loendersloot 2010, Sunkara 2011, Steward 2014).

İn vitro fertilizasyon — Fertilizasyonu sağlamak için, toplanan oositler az miktarda kültür mediumu içinde spermle karıştırılır. Sperm ve oositlerin optimum inkubasyon süresinin kaç saat olması gerektiği belirlenmemiştir (Huang 2013). Hafif erkek faktörü infertilitesi olan çiftlerde fertilizasyon ihtimali yüksek konsantrasyonlarda sperm kullanılarak ya da spermilerin özel tampon çözeltilerde preinkübasyonu yapılarak artırılabilir (Paulson 1992).

Normal spermle IVF sonrası toplam fertilizasyon başarısızlığı %4-16 arasında değişmektedir ve bunu izleyen IVF sikluslarında tekrarlayan başarısızlık olması ihtimali yaklaşık %30'dur (Barlow 1990, Molloy 1991). Bu nedenle, önceki fertilizasyon başarısızlığı ya da ciddi erkek faktörü infertilitesi varlığında mikromanipulasyon ve ICSI gereklidir (Palermo 1992). ICSI/IVF'in erkek faktörü infertilitesi olan çiftlerde geçerliliği, olmayan çiftlerle karşılaştırılabilir gebelik oranlarıyla sonuçlanmıştır (American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2007). Fertilizasyon oranlarının yaklaşık %70'i taze ejakülat spermilerinin mikroenjeksiyonu ile sağlanabilir. Başarı ayrıca epididimisten (Nagy 1995) ya da direkt testisten alınan spermle de sağlanabilir (Silber 1995).

Tersine, erkek faktör infertilitesi olmayan çiftlerde, ICSI ile yapılan IVF geleneksel IVF ile karşılaştırıldığında klinik avantaj sunmamaktadır (Bhattacharya 2001, van Rumste 2003). Bir retrospektif çalışmada erkek faktörü infertilitesi olmayan çiftlerde ICSI kullanımı geleneksel IVF ile karşılaştırıldığında (n=317.996) daha düşük implantasyon oranları (%25'e karşılık %23) ve düşük implantasyon oranlarıyla ilişkili olarak daha düşük canlı doğum oranları (%39.2'ye karşılık %36.5) bildirilmiştir (Boulet 2015). Bu nedenle, ICSI ciddi erkek faktör infertilitesi olan ya da önceden fertilizasyon başarısızlığı olan çiftler için düşünülmelidir.

2.4. Embriyo Yönetimi

Kısaca, inseminasyon ya da ICSI'den 17 saat sonra zigot içinde iki pronukleus görülmesiyle teyit edilir. Fertilizasyondan sonra, her embriyonun kendi hücreleri ("blastomerler") her 12-14 saatte bir bölünür, böylece oosit toplanmasından yaklaşık 72 saat sonra embriyo 8 hücreye ulaşır. 2. ve 4. gün arası embriyolar "ayrılma aşamasında embriyolar (cleavage stage embryos)" olarak anılır. Blastokist aşamasına oosit toplanmasından 5 gün sonra ulaşılır, implantasyonun olması oosit toplanmasından 7 gün sonra beklenir, bu nedenle transfer bu zamandan önce yapılmalıdır.

"Hatching (kabuğundan çıkma)" bir embriyonun açılıp sonunda endometrium yüzeyine implante olmak için zona pellusidayı aşmasıdır. **"Assisted hatching"** mekanik ya da kimyasal olarak 3.gün embriyosunun etrafındaki zona pellusidanın aşılmasına yardım edilmesi anlamına gelen bir laboratuvar prosedürüdür, böylece yaklaşık 3 gün sonra embriyonun hatching yapmasına yardım edilmiş olunur. Kötü prognozu olan seçilmiş vakalarda (örneğin ≥ 2 başarısız IVF siklusu ve kötü embriyo kalitesi ve ileri yaşta kadınlarda (Mansour 2000, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2014) implante olan embriyo yüzdesi bu prosedürle artırılabilir, fakat değeri tartışmalıdır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2014, Kissin 2014). PGT planlanıyorsa, embriyo biyopsisi oosit aspirasyonundan genellikle 72 saat sonra yapılır. Biyopsisi yapılan blastomer incelenirken embriyo kültürü embriyo transferine kadar sürdürülür.

Embriyo seçimi — Yüksek implantasyon potansiyeli olan embriyo(lar) mevcut gruptan morfolojik kriterlere dayanarak seçilir. Zaman aşımı (time-lapse) kontrolü embriyoyu inkübatörden çıkarmadan embriyo morfolojisi ve gelişimsel kinetiklerini yarı-nicel (semi-quantitative) değerlendirmeyi sağlayan yeni bir teknolojidir; ancak sistematik derlemeler alışılmış morfolojiye değer ekleyip eklemediğine karar verememişlerdir (Kaser 2014, Polanski 2014, Armstrong 2015).

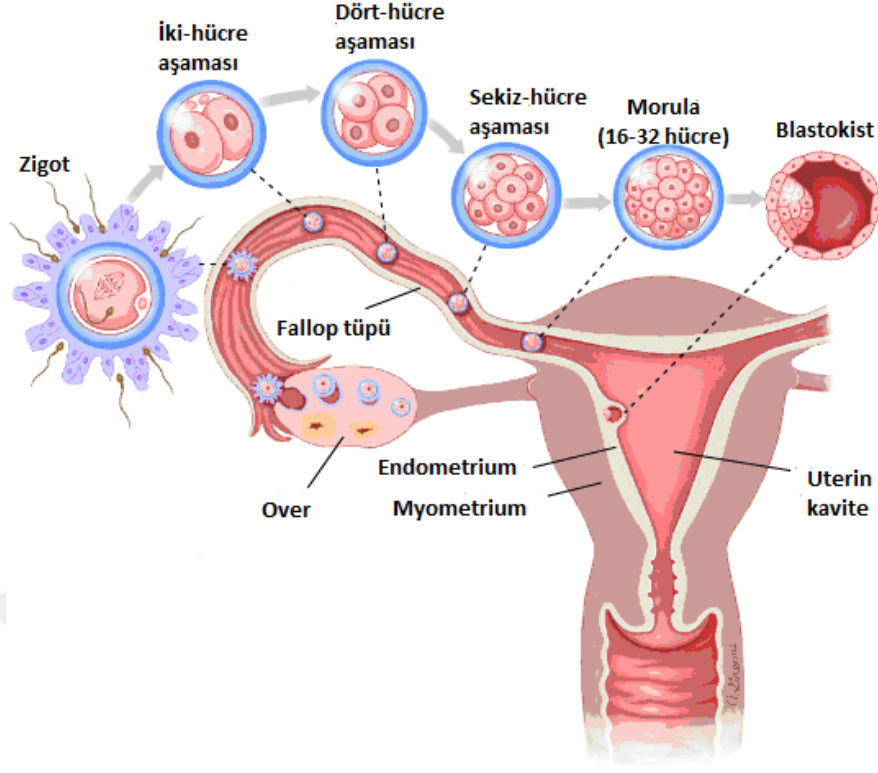
Embriyo transferi — Fertilizasyondan sonra (Kaser 2014, Polanski 2014), embriyolar kültürde değişken bir zaman periodu boyunca bekletilir. Çoğu program (%52) embriyoları uterusu oosit toplanmasından 72 saat sonra transfer eder (dört-sekiz hücre, ayrılma aşaması) (www.cdc.gov/art/ARTReports.htm 2013); 3. gün transferi 2.gün transferiyle karşılaştırıldığında gebelik oranlarında hafif bir yükseliş vardır. 2.günle 3.gün arasında kültürde geçen ek 24 saat bölünmesi duran ve viable olmayan embriyoların tanınmasına izin vermektedir.

5. gün transferi (blastokist aşaması) transfer zamanı için ikinci en sık zamanlamadır (prosedürlerin %36'sı). Blastokist aşaması transferinin en önemli avantajları PGT'ye imkan sağlaması ve tek blastokist transferiyle çoğul gebeliklerin azalmasının sağlanmasıdır.

Eğer PGT yapılacaksa, transferin blastokist aşamasına kadar geciktirilmesi biyopsisi yapılan blastomerin genetik incelemesi için ek zaman sağlamaktadır (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2004). PGT yokluğunda, blastokist transferinin gerekçesi daha az sayıda (bir ya da iki) blastokistle ayrılma aşaması transferi kadar ya da ondan daha yüksek siklus başına canlı doğum oranlarının sağlanması, daha az sayıda blastokist transfer edilmesiyle yüksek değerdeki çoğul gebelik oranının büyük ölçüde düşürülmesidir (Glujovsky 2012). Kümülatif canlı doğum oranları iyileştirilememiştir. Transferi blastokist aşamasına geciktirmek transfer için daha kaliteli embriyoların seçimine ve doğal yoldan in vivo fertilize olmuş embriyonun uterin kaviteye ulaştığı zamanda transfer yapılmasına izin verse de (Şekil 2.3) oosit toplanması başına canlı doğum oranı iyileşmeyebilir. Çünkü in vitro 5. güne kadar yaşayamayan embriyoların kaybı nedeniyle daha az sayıda embriyo transfer için uygundur. Ayrıca düşük kalitede bazı kanıtlar preterm doğum gibi bazı gebelik sonuçlarının uzatılmış embriyo kültüründen olumsuz etkilenebileceğini göstermektedir (Maheshwari 2013).

Embriyolar uterus serviks boyunca ilerletilen bir kateter kullanılarak ya da fallop tüplerine bırakılarak in vivo fertilizasyondaki gibi fallop tüplerindeki peristaltik hareketle ilerleyerek uterus yerleştirilebilir (Abou-Setta 2006). Transservikal yol en kolay ve kadın için en az travmatik olan yoldur. Kateterin tipi (yumuşak ya da sert) ve ultrason rehberliği kullanımı gibi transfer tekniğinin diğer yönleri transfer başarısını etkileyebilir (Buckett 2006, Derks 2009, Brown 2010, Mains 2010). Bununla beraber, operatör tecrübesi prosedürün başarısında majör faktör olarak kalsa da tekniğin detayları her hasta için bireysel bazda adapte edilmelidir.

Transfer edilecek tüm embriyolar tek seferde yaklaşık 20 mikrolitrelik volüm içinde transfer kateterine yüklenir. Ultrason rehberliğinde, uterin kavitenin en üst noktasından 1-2 cm uzağa yerleştirilirler. Kateteri uterin kavitenin tepesine dokundurmak ya da başka şekilde travmatik bir transfer tekniği kullanarak uterin kramplara sebep olmanın prosedürün başarısını düşürdüğü düşünülmektedir.



Şekil 2.3. Fertilizasyon ve implantasyonun şematik gösterimi. Fertilizasyon tipik olarak ovulasyondan 24 saat sonra Fallop tüpünün ampullasında gerçekleşir. Fertilizasyon, zigotun blastomer denilen eş-potansiyelli daha küçük hücelere bölünmesini başlatır. İki hücreye ilk bölünme yaklaşık 30 saatte tamamlanır, bunu izleyen bölünmeler 10-12 saatlik zaman aralıklarında gerçekleşir. Fertilizasyondan sonraki 3. günün sonunda, morula denen yapı 16 blastomerdan oluşur. Morula fertilizasyondan yaklaşık 4 gün sonra uterusu ulaşır ve uterin kavite içinde “sürüklenir”. Bu süre içinde, bölünmeye devam eder ve uterin kaviteden sıvı absorbe eder. Sıvı dolu boşlukların birleşmesi blastokist kavitesi oluşmasıyla sonuçlanır, bu sırada morula blastokiste dönüşür. İç hücre kitlesi embriyoyu oluştururken trofoblast hücrelerinin tek küresel tabakası (trofoektoderm) blastokistin dış duvarını oluşturur. Blastokist uterin duvara tutunmadan 2-4 gün önce uterin kavite içerisinde serbest kalır. İmplantasyon fertilizasyondan 7-8 gün sonra başlar (www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F85802&topicKey=OBGYN%2F7404&rank=1~80&source=see_link&search=luteal+phase+support&utdPopup=true).

İşlem sonrası, kateter geride kalan embriyo olup olmadığına bakılması için kontrol edilir. Teorik olarak embriyoların transfer sonrası serviks dışında ya da fallop tüpleri içinde kaybolması ihtimali olsa da, randomize çalışmalar transfer sonrası yatak istirahatinin implantasyon oranını arttırdığı sonucuna varmamıştır (Abou-Setta 2014);

yine de yatak istirahati çoğunlukla önerilir. Mevcut kanıtlar transfer sonrası fibrin doku yapıştırıcı ya da “embriyo yapıştırıcı”sının diğer tiplerinin kullanımının klinik gebelik oranlarını arttırdığını desteklememektedir (Abou-Setta 2014).

Transfer edilen embriyo sayısı genellikle anne yaşı, toplanan oosit sayısı ve embriyoların dondurulabilmesi imkanını kapsayan birçok faktöre bağlıdır. Birden fazla embriyo transfer etmek gebelik şansını artırır fakat aynı zamanda çoğul gebelik şansını da artırır. Genç kadınlara ikiden fazla embriyo transfer edilmemelidir. Daha genç donörlerden oosit alan kadınların oranı arttığından beri ASRM 38-39 yaştaki kadınlara 3-4'ten fazla, 40 yaş ve üzerindeki kadınlara 5'ten fazla embriyo transfer edilmesini önermemektedir (tablo 2.2) (Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology 2008). Ancak bu konu tartışmalıdır, bazı yazarlar anne yaşını önemsemeksizin ikiden fazla embriyo transfer edilmesini önermemektedir (Lawlor 2012). Hastaya özgü faktörler önemlidir; çok sayıda oositle sonuçlanan sikluslar ve dondurulma için çok sayıda embriyo olması daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkilidir (Combelles 2005, Stern 2009).

Bazı ülkelerde tek seferde transfer edilebilecek embriyo sayısı kanunla belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde transfer edilen embriyo sayıları ASRM yayınlarıyla rehberleştirilmiştir (tablo 2.2) , ancak kanunla düzenlenmemiştir (Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology 2008).

Devam eden gebeliklerin sayısını kısıtlamak için fetal redüksiyonun kullanımı çoğul doğum üzerindeki endişeyi biraz azaltmıştır. Tecrübeli ellerde, seçici fetal redüksiyonla gebeliklerin tümünün kaybedilmesi ihtimali %10'dan azdır (Macones 1993).

American Society of Reproductive Medicine (ASRM) kurumunun transfer edilecek embriyo sayısı (taze ya da dondurulmuş) için yayınladığı rehber

Hasta özellikleri	Bölünme aşamasında olan transfer edilecek embriyo sayısı	Transfer edilecek blastokist sayısı
<35 yaş, en elverişli prognoz*	1 to 2 (1 önerilen)	1
<35 yaş olan diğer kadınlar	≤2	≤2
35-37 yaş arası daha elverişli prognozu olan kadınlar*	≤2	≤2
35-37 yaş arası diğer kadınlar	≤3	≤2
38-40 yaş arası daha elverişli prognozu olan kadınlar*	≤3	≤2
38-40 yaş arası diğer kadınlar	≤4	≤3
41-42 yaş arası elverişli prognozu olanlar ve diğerleri	≤5	≤3

* (1) ilk IVF siklusu, iyi embriyo kalitesi ve dondurma için yeterli sayıda embriyo bulunması ya da (2) önceki IVF başarısı.

Daha az elverişli prognozu olan kadınlarda veya en az iki IVF siklusunda başarısız olan hastalarda ilave embriyo transferi düşünülebilir.

Donör oosit sikluslarında, donör yaşı transfer edilecek embriyo sayısını belirlemede kullanılır.

Tüm oositler gamet intrafallopian transfer (GIFT) ile fertilize edilemeyebileceğinden, embriyodan bir fazla oosit her prognostik kategoride transfer edilebilir.

43 yaş ve üzeri kadınlarda transfer edilen embriyo sayısını sınırlamak için veriler yetersizdir.

Tablo 2.2. ASRM kurumunun transfer edilecek embriyo sayısı ile ilgili rehber tablosu (Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, 2008).

2.5. Luteal Faz

2.5.1. Luteal Fazda Korpus Luteum Fonksiyonu

Folikül rüptürü ve ovumun salınımından önce, granüloza hücrelerinin büyüklüğü artmaya başlar ve sarı bir pigmentin birikimiyle karakteristik vakuollü görünüm alırlar; bu pigment lutein olarak bilinmekte ve luteinizasyon sürecinde korpus luteum gibi bir alt ünite adını almaktadır. Luteal faz, ovulasyon ile gebelik oluşması arasındaki süre veya bir sonraki menstruasyon kanamasının başlamasına kadar geçen 2 haftalık süre olarak

tanımlanmaktadır (Fatemi 2006). Normal bir siklusta, LH'nın midsiklustaki ani artışından mense kadar geçen süre sabit bir şekilde 14 güne yakındır.

Luteal fazdaki olayları özetlemek gerekirse;

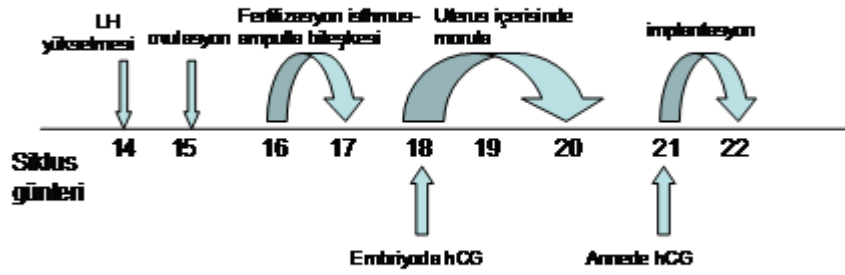
1. Normal luteal fonksiyon optimal preovulatuvar foliküler gelişmeyi (özellikle yeterli FSH uyarımını) ve sürekli tonik LH desteğini gerektirmektedir. (Smith 1985). Korpus luteumun LH'ya olan bağımlılığı, GnRH agonist veya antagonistlerinin uygulanması veya pulsatil GnRH kullanımıyla yapılan ovulasyon indüksiyonunda GnRH'nın kesilmesinden sonra ortaya çıkan hızlı luteolizisle desteklenmektedir (Hutchison 1984, Fraser 1997).
2. Erken luteal faz VEGF (vasküler endotelial growth faktör) ile ilişkili efektif anjiogenez ile karakterizedir (Christenson 1997, Anasti 1998, Dickson 2000). Yeni damar gelişiminde endotel hücrelerindeki Tie-2 reseptörleri üzerinden çalışan anjiopoetin-1 ana kontrol noktası olmaktadır (Fraser 2006, Wulff 2000). Korpus luteum gerilemesi VEGF ve anjiopoetin-1 ekspresyonunda azalma ve anjiopoetin-2 aktivite artışı ile ilişkilidir.
3. Progesteron, östradiol ve inhibin-A gonadotropinleri ve yeni foliküler büyümeyi baskılamak üzere santral düzeyde etki göstermektedirler. Korpus luteumda progesteron, granüloza hücrelerinin LH uyarımlı luteinizasyonunu arttırmak, kendi LH uyarımlı sentezini desteklemek ve apoptozisi inhibe etmek için lokal etki gösterir (Rothchild 1996, Stouffer 2003, Peluso 2008).
4. Gittikçe artan miktarda LH'ya maruz bırakılmasına rağmen luteal faz sonsuza kadar uzatılamaz; bu durum korpus luteumun kaybının aktif luteolitik mekanizmaya bağlı olduğuna işaret etmektedir. Korpus luteum, ovulasyondan 9-11 gün sonra hızla küçülmektedir ve dejenerasyon mekanizması halen bilinmemektedir. Luteal hücrelerin morfolojik gerilemesi, korpus luteum tarafından üretilen östradiol ile başlatılabilir (Gore 1973). Östrojenin bu rolü nitrik oksitle ilişkili olabilir. Nitrik oksit luteal prostaglandin sentezini uyarmakta ve progesteron üretimini azaltmaktadır (Friden 2000). Nitrik oksit ve hCG'nin insan korpus luteumunda karşıt görevleri vardır; nitrik oksit luteal hücrelerin apoptozisiyle ilgilidir (Vega 2000). Ancak luteoliz için son sinyal lokal sentezlenen luteal östrojene cevap olarak overde üretilen prostaglandin F2 α 'dır (Auletta 1988, McCracken 1999).
5. Erken gebelikte hCG, plasental steroidogenez başlayıncaya kadar (gebeliğin 7-9.haftası), korpus luteumu korumaktadır, luteal fonksiyonu idame ettirmektedir.

Kültür ortamında üretilen blastokistler fertilizasyondan 7-8 gün sonra hCG üretir ve salgılar (Lopata 1989).

2.5.2. Endometrial reseptivite

Proliferatif endometriumdan sekretuar endometriuma geçiş implantasyon için gerekli olan reseptivitenin elde edilmesinde son derece önemlidir. Endometrium implantasyon zamanında midluteal fazda 10-14 mm kalınlığındadır. Bu zamana kadar sekretuar aktivite tepe noktasına gelmiş, endometrial hücrelerin glikojen ve lipid içeriği zenginleşmiştir.

Endometrial reseptivite penceresi 28 günlük normal bir siklusun 16-22. günleri arasına (LH yükselişinden 5-10 gün sonra) sınırlandırılmıştır ve siklusun 16-19. günleri eksojen gonadotropinlerle uyarılmıştır (Psychoyos 1986, Formigli 1987, Rosenwaks 1987, Navot 1991).



Şekil 2.4. İmplantasyon öncesi ve sonrasında hCG üretimi.

Endometrial reseptivite progesteronla indüklenerek oluşan pinopodların (mikrovilluslarını kaybederek küçük ve düz protrüzyonlar geliştiren yüzey epitelyum hücreleri) reseptivite penceresi boyunca görünen ve kaybolan oluşumuyla sağlanır (Martel 1987). Pinopodlar uterin kavitedeki sıvıyı absorbe ederek blastokistin endometrial epitelle temasının sağlanmasına hizmet etmektedir. Blastokistler pinopodların olduğu, hücre yüzeyinin non-adeziv özelliğini kaybettiği sahalara tutunmayı tercih etmektedir (Bentin-Ley 2000). Pinopodun en kritik özelliği implantasyon penceresi süresince adezyon önleyici mürinin uzaklaşmasıdır (Gipson 2008). Pinopodlar 21. gün civarında oluşmakta ve implantasyonun olduğu birkaç gün kalmaktadır, progesteron düzeylerinin tepe

yapmasını takiben ve progesteron reseptör B'nin endometriumda azalmasıyla dikkat çekerler (Stavreus-Evers 2001).

Ancak pinopodların kısıtlı bir zamanda görülmesi, luteal faz ve gebelik boyunca izlendiğini bildiren diğer yayınlarla çelişkilidir (Quinn 2007). Blastokistin yüzey epiteline tutunması öncesinde, ancak zona pellusidanın hatchingi sonrasında, anne ve erken embriyo arasında bir diyalog başlamıştır. Erken gebelik faktörü (EGF) maternal serumda fertilizasyon sonrasındaki 1-2 gün içinde tespit edilebilmektedir (Morton 1992). EGF implantasyon öncesinde overler tarafından embriyodan kaynaklı bir sinyal cevabı olarak üretilmektedir. İmplantasyon sonrasında EGF overler tarafından artık üretilmemekte ancak embriyodan kaynaklanmaktadır. EGF immunsupresif özelliklere sahip ve hücre gelişimi ve büyümesiyle ilişkilidir. Aslında implantasyon için endometrial reseptivitenin embriyodan kaynaklanan belirli sinyallere ihtiyacı olduğuna inanmak için neden vardır. Bu sinyallerden biri de hCG'dir.

Kültür ortamında gelişen blastokist fertilizasyon sonrası 7-8. günde hCG üretebilmekte ve salabilmektedir (Lopata 1989). Embriyo preimplantasyon sinyal yeteneğine sahiptir, bu nedenle muhtemelen uterin kaviteden ovaryuma iletilen hCG ile korpus luteumun stimülasyonu nedeniyle maternal hCG'nin tespit edilmesinden önce yüksek estradiol ve progesteron düzeyleri maternal kanda ölçülebilir (Stewart DR 1993).

Endometrium implantasyonla ilişkili en az 3 sitokin üretmektedir (Simón 1996). Bunlar: koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1), lösemi inhibe edici faktör (LIF) ve interlekin-1 (IL-1)' dir. CSF-1 ekspresyonu ve CSF-1 reseptörleri insanda hem endometriumda (desidua da en fazla) hem de preimplantasyon embriyoda bulunmaktadır. LIF CSF ile benzer ekspresyon göstermektedir (Pollard 1991, Stewart CL 1992, Cullinan 1996). IL-1 insan trofoblast hücrelerinden hCG salınımını stimüle etmekte ve endometriumda VEGF ekspresyonunu arttırmakta, metalloproteinazların doku inhibitörlerini düzenlemektedir; GnRH insan blastokistinde üretilmekte ve IL-1'in endometrial ekspresyonunu uyarmaktadır (Raga 2008). Muhtemelen implantasyonda ilk maternal değişiklik, blastokist tarafından oluşturulan yüzey epitelinde heparin bağlı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) ekspresyonuyla tutunan blastokist kenarındaki artmış kapiller geçirgenliktir (Das 1994). Ayrıca blastokist HB-EGF'ye cevap veren, büyümeyi ve zonanın kurtulmasını başlatan epidermal büyüme faktörü için de reseptörler içermektedir.

Adezyon ileri aşamalarda integrin, selektin ve troponinleri de kapsayan tüm adezyon moleküllerini içermektedir (Fukuda 2007). İmplantasyon endometrial

proteinlerle bağlanmaya bağlı olan adezyonla başlamakta, ekstraselüler matriksin proteinaz yıkımına bağlı trofoblast invazyonu (göçü) ile devam etmektedir.

2.6. Luteal Faz Yetmezliği

Birçok kanıt, başarılı bir erken gebeliğin yaklaşık 7.gebelik haftasına (menstruasyona göre) kadar korpus luteumdan progestestasyonel desteğe bağlı olduğunu göstermektedir. Spontan düşüklerde 17-hidroksiprogesteron (korpus luteumdan salınan), progesteron, östradiol ve hCG seri ölçümü ve ovaryan yetersizliği olan kadınlarda donör oositleriyle yapılan IVF'ten elde edilen gebelikler, luteal-plasental geçişin beşinci ve dokuzuncu gebelik haftaları arasında ani olmamakla birlikte kademeli olduğunu göstermektedir (Csapo 1973, Csapo 1978).

Erken gebelikteki düşük progesteron konsantrasyonu yetersiz korpus luteumu, anormal gebelik ürününü veya her ikisini de gösterebilir. Alternatif bir yaklaşım normal sıklıta tanı konulması ve gebelik öncesi luteal faz yetersizliği (LFY) için tedavi başlanmasıdır. Fakat uygulanan tanı yöntemlerindeki kısıtlama ve tuzaklar bu uygulamayı sınırlandırmaktadır. Serum progesteron konsantrasyonları geniş değişim aralığı göstermekte ve güvenilir sonuç alınamamaktadır. Çünkü korpus luteumdan progesteron salınımı pulsatildir (Filicori 1984). Geleneksel histolojik tanı hala geçerli olmakla birlikte endometrial biyopsi invaziv, ağırlı ve maliyeti yüksek bir yöntemdir (Murray 2004). Sonuç olarak anormal kısa luteal faz dönemi (13 günden az) en iyi LH artışı ile menstruasyonun başlangıcı arasındaki süreyle tanımlanır ve geçerli olan tanı kriteridir. Bu kriterle karşılaştığı zaman hiperprolaktinemi ve tedavi seçimi için serum prolaktin seviyesi ölçülmelidir. Tanı yöntemlerinin çeşitliliğiyle birlikte tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda LFY sıklığı değişmektedir (Jones 1951, Tho 1979, Harger 1983, Stray-Pedersen B 1984, Plouffe 1992, Tulppala 1993).

2.7. Luteal Faz Desteği

Kontrollü ovaryan uyarım genellikle birçok korpus luteum gelişmesini sağlar ve IVF sikluslarının luteal fazlarında normalden çok daha fazla östradiol ve progesteron salgılanması beklenebilir. Erken LH salgılanmasını engellemek amacıyla verilen GnRH agonistleri endojen LH salgısını baskılar. Maalesef, agonist veya antagonist tedavileri hCG günü sona erse dahi rezidüel endojen LH üzerine olan baskı halen devam eder. Luteal faz sırasındaki anormal düşük luteal LH seviyeleri luteal fonksiyonu devam ettirmek ve uyarmak için yeterli olmayabilir ve endometriumu implantasyona hazırlamak

veya oluşursa erken dönemdeki bir gebeliği desteklemek için önlemler gerekebilir (Speroff 2014). Endojen LH salgısı GnRH agonist tedavisi kesildikten sonra 10 güne kadar baskılanmış kalabilir ve bu süre genellikle luteal fonksiyon için yeterli değildir (Pritts 2002). Her ne kadar antagonistlerin etki süresi daha kısa olsa da genellikle aynı şekilde sonlanırlar. GnRH antagonist tedavi sikluslarında entegre östradiol ve progesteron seviyeleri genelde anormal düşüktür ve luteal faz oldukça kısadır. Bu durum özellikle son oosit maturasyonu amacıyla hCG yerine GnRH agonisti kullanılan durumlarda geçerlidir (Beckers 2003). Verilen siklusların hangilerinde luteal faz desteği gerekip gerekmediğini önceden tahmin edebilecek bir yöntem olmadığından bazı otörler tüm IVF sikluslarında tedavi verilmesini savunmaktadır.

IVF sonrası embriyo implantasyonunun başarı ya da başarısızlığında endometrial reseptivitenin major rol oynadığına dair çok az şüphe vardır (Paulson 1990). Endometrial reseptiviteyi en elverişli hale getirmek için luteal faz boyunca progesteron desteği verilmesi sık uygulanır (Pados 1992, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons 2008). Progesteron oral, intramuskuler, ya da vajinal yoldan kullanılabilir (Posaci 2000, Pabuccu 2005). Progesteron desteği genellikle oosit toplandığı gün ya da embriyo transferinde başlanır (Hubayter 2008, Glujovsky 2010, Connell 2015). Desteğin optimum süresi tespit edilmemiştir; pozitif ya da negatif gebelik testi sonucu alınana kadar ya da ilk trimesterin sonuna kadar verilmektedir (Priestl 1992, Nyboe 2002, Aboulghar 2008, Kyrou 2011, Kohls 2012). İntramuskuler progesteron (yağ içinde progesteron) ve birçok vajinal progesteron preparatları (suppozatuar, tablet, jel ya da halka) eşit etkinliktedir (Zarutskie 2009, Polyzos 2010, Bergh 2012, Stadtmayer 2013); oral progesteron daha az etkin gibi görünmektedir (Daya 2004). Bu progesteron preparatları ve dozları doğum defektleri ya da virilizasyon ile ilişkili değildir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons 2008). İntramuskuler progesteron hasta için daha çok acı vericidir fakat vajinal progesterondan daha az luteal faz kanaması ile ilişkilidir ve sıklıkla kullanılır.

hCG progesteronla birlikte ya da tek başına luteal faz desteği için kullanılabilir, fakat tek başına progesterondan daha etkili değildir ve ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) riskini artırır (van der Linden 2011). Meta analizler östrojen desteğinin gebelik oranlarını arttırmadığını göstermektedir (Gelbaya 2008, Jee 2010). Buna rağmen, estradiol geç luteal vajinal kanamayı önlemek için vajinal progesteronla birlikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Uyarılan IVF siklusları büyük oranda defektif luteal faz ile ilişkilidir (Ubaldi 1997, Macklon 2000, Kolibianakis 2002a, Kolibianakis 2002b). Yardımcı üreme tekniklerinde luteal faz desteği (LFD) implantasyonu arttırmaya yönelik verilen ilaç tedavilerini kapsamaktadır. Gebelik şansını arttırmak için farklı dozlarda, sürelerde ve tiplerde LFD tedavileri geliştirilmiştir. Ancak, optimal tedavi şeması üzerinde henüz fikir birliği bulunmamaktadır (Fatemi 2006).

GnRH antagonist siklusta ön tedavi olarak doğal estradiol eklenmektedir (Chang 2012). Ovaryan E2 reproduktif aks üzerinde GnRH sekresyonunun inhibisyonu ve GnRH'ya yanıt vermeyi baskılayarak negatif feedback etkisi gösterir. Her iki etki de düşük fizyolojik serum E2 seviyelerinde bile sağlanmaktadır (Leipheimer 1986). Daha önceki çalışmalar E2 tarafından indüklenen hipotalamus hipofiz over aksı üzerindeki doğal negatif feedbackten faydalanılarak FSH'nın siklus içi yükselmelerinin etkili şekilde önlenebileceği, folikül senkronizasyonunun arttırılabileceği ve sonunda daha eşgüdümlü folikül gelişimi sağlanabileceği, bunun da daha fazla matür oositlerin toplanmasıyla sonuçlanacağını göstermektedir (Fanchin 2003a, Fanchin 2003b). Foliküler gelişim ve granüloza hücre proliferasyonu östrojenler ve FSH ile arttırılmaktadır (Ireland 1978). Östrojenin tek başına granüloza hücrelerinde FSH reseptör proliferasyonunu indüklediği bilinmektedir ve FSH ve E2'nin eşzamanlı enjeksiyonu granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerini ve granüloza ve teka interstisiyel dokuda luteinleştirici hormon/hCG reseptörlerini sinerjik olarak arttırmaktadır (Wang 1993).

Östrojenler 17β -E2 ya da E2 valerat formunda oosit toplanması sonrası östrojen eksikliği olması görüşüyle luteal faz desteğinde kullanılmaktadır (Pritts 2002). Şimdiye kadar yapılan luteal faz desteğinde östrojen verilmesi görüşünü değerlendirmeyi hedefleyen çalışmalar ikna edici olmayan sonuçlara ulaşmıştır (Kolibianakis 2008). Östrojen oral, intravaginal ya da transdermal uygulanabilir.

3.MATERYAL METOD

Hasta seçimi

Ocak 2005- Aralık 2015 tarihleri arasında Yardımcı Üreme Teknikleri ve Tüp Bebek Ünitimize başvuran 20-44 yaş arası, GnRH antagonist protokolle ovulasyon indüksiyonu ve ICSI yapılan, bir grubuna luteal faz desteğinde östradiol flaster transdermal ve progesteron uygulanan, bir grubuna luteal faz desteğinde sadece progesteron uygulanan iki grup hasta gebelik sonuçları açısından retrospektif olarak karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubu 64'er kişiden oluşmaktadır. Bu iki grubun gebelik sonuçları karşılaştırılarak luteal faz desteğinde estradiol kullanımının gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızın yöntemi retrospektif kohort çalışmadır. Rutin tedavi pratiğinde kliniğimizde, GnRH antagonist protokolü (ovulasyon indüksiyonu için siklusun 2. gününden itibaren FSH ve 6.gününden itibaren buna ek olarak GnRH antagonist kullanımı; luteal faz desteğinde progesteron ve/veya estradiol, ovulasyon sağlanması için hCG kullanımı) sık olarak uygulanmaktadır. Hastaların IVF için endikasyonları: tubal faktör infertilitesi, erkek faktörü infertilitesi, yaş, endometriozis ve açıklanamayan infertiliteydi. Rutinde uygulanan GnRH antagonist tedavinin yanı sıra luteal faz desteğinde rutin tedaviye ek olarak estradiol transdermal (7.8 mg) gün aşırı embriyo transferinden 12 gün sonraki hCG kontrolüne kadar devam edilmek üzere eklendi.

Kliniğimizde IVF tedavisi öncesi rutin olarak değerlendirilmeye alınan her hastanın siklusun 2. veya 3. günü bazal serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, TSH, serbest T3, T4 seviyeleri ölçülmüştür. Dosya bilgilerinin tamamına ulaşılan hastalar ile ilk başvurduklarında öyküleri alınıp, fizik muayene ve pelvik muayene yapılarak dosyalarına kayıt yapılan hastalar değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 20-44 yaş arası erken foliküler faz serum FSH değeri 15 IU/L' nin altında olanlar
- İlk ya da ikinci IVF siklusu tedavisi alan hastalar
- Tanı konulmuş kronik romatolojik, kardiyolojik hastalığı olmayan kişiler
- hCG tedavisinin yapıldığı gün serum E2 değeri 4000 pg/ml' nin altında olan hastalar
- Her hasta tek bir siklusu için çalışmaya dahil edildi.
- Embriyo transfer sayısı her hasta için en az 1, en çok 2 oldu.

Bu kriterleri karşılayan en az 100 çiftin çalışmaya dahil edilmesi planlandı, arşiv taraması sonucu 132 hastanın bilgilerine ulaşıldı. Dört hastanın tedaviyi kendi isteğiyle yarıda bıraktığı görüldü. Kalan 128 hasta çalışmaya dahil edildi.

Ovulasyon indüksiyon protokolü

Çalışmamızda incelediğimiz GnRH antagonist protokolde hastalar siklusun 2. günü hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için çağrılmıştır. TVUSG yapılmış, serum E2 düzeyi görülmüştür. TVUSG'de foliküler aktivite izlenmemesi, endometrial kalınlığın 5mm altında olması, uygun kriter olarak kabul edilmiştir. Menstruasyonun 2. gününde hastalar tedaviye alınmış, FSH (Puregon® 300 IU MSD-follitropin beta) başlanıp, subkutan uygulanmıştır. FSH günlük dozu 150-450 IU olup hastanın yaşına, vücut kitle indeksine (BMI), antral folikül sayısına, bazal serum FSH seviyesine ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlenmiştir. Foliküler cevabın izlenmesi için seri TVUSG ve serum E2 ölçümleri yapıldı. Her gün aynı saatte 5 gün gonadotropin uyguladıktan sonra follikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmesi için hastalar kontrole çağrıldı. Hastaların foliküler cevabına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlandı ya da aynı dozda idame ettirildi. TVUSG'de en büyük folikül 13-14 mm çapa ulaştığında (bu dönem FSH tedavisi başlandıktan 5-6 gün sonraya denk gelir) prematür LH artışını engellemek için tedaviye GnRH antagonist (Cetrotide® 0.25 mg EMD Serono-setroreliks asetat) 0.25 mg/gün dozunda subkutan eklendi. İki ya da üç dominant folikül TVUSG' de 18mm ve üzerinde ölçüldüğünde ya da hastanın isteği ve sağlık güvencesinin sunduğu imkanları kullanmak isteyen hastalarda 18 mm'den büyük tek follikül gelişse bile human chorionic gonadotropin (hCG) 10000 IU intramuskuler yapıldı. hCG enjeksiyonu öncesi E2 düzeyi görüldü. hCG yapılmasından 36 saat sonra TVUSG rehberliğinde oositlerin toplanması planlandı.

Oosit Toplanması

Oosit toplama işlemi hCG dozundan itibaren 35-37. saatte gerçekleştirildi. Laboratuvar hazırlığı yapıp, hasta operasyon masasına dorsal litotomi pozisyonunda hazırlandı. İşlem öncesi hastaya damar yolu açılarak 100 cc izotonik sodyum klorür %0.9 içinde ½ ampul diazepam 10 mg (Diazem® 10 mg/2ml ampul DEVA-diazepam) ve 1 gr sefazolin sodyum (Cefamezin® im/iv 1000mg flakon Zentiva-sefazolin sodyum) başlatılarak gerekli sedasyon ve antibiyotik profilaksisi sağlandı. İşlem öncesi ve sonrası hastanın vital bulguları takip edildi. Steril spekulum uygulanarak vulva ve vajen steril serum fizyolojik

ile yıkandı. 10 cc prilokain hidroklorür (Citanest® %2 20 mg flakon AstraZeneca-Prilokain HCl) ikiye bölünerek lateral fornikslerden enjektör yardımıyla uygulandı. Birkaç dakika lokal anesteziğin başlaması için beklendi. Bu sırada deneme kateteri ile servikal ostian geçiş embriyo transferine hazırlık olması açısından denendi, saat kaç yönünde geçişin rahat olduğu hasta dosyasına kaydedildi. Daha sonra TVUSG eşliğinde oosit toplanmasına geçildi. 6.5Mhz'lik vaginal proba (General Electric Logiq™ α 200) steril jel uygulandıktan sonra steril prezervatif giydirildi ve metal rehber proba takılarak sabitlendi. İğne (Wallace®Oocyte Recovery Set Single Lumen 17g x 33cm echo tip needle fitted with 950mm aspiration tubing ONS 1733) aspiratöre (Cook Aspiration Unit™ K-MAR S100, William A. Cook Australia PTY-LTD) bağlandı ve prob vajene yerleştirilip overin lokalizasyonu belirlendi. Steril aspirasyon iğnesi proba bağlı rehber içinden geçirilerek fornikse yönlendirildi. Aspire edilecek follikül ultrasonografi cihazının ekranındaki rehber çizgi üzerine getirilerek iğne ile delindi ve ortalama (-150) mmHg basınçla aspire edildi. Follikül kollapsından sonra bitişik folliküle geçildi. Aspire edilen follikül sıvısı daha önceden ısıtılmış olan falon tüplerde toplandı ve hemen bitişikteki embriyoloji laboratuvarına teslim edildi. Kanama kontrolünü takiben hasta gözleme alındı. Gerekli işlemlerden geçirilen toplanan oositler dört kuyulu petrinin değişik gözlerine dağıtıldı. Oositler gelişimine göre GV, MI, MII olarak sınıflandırıldı. MII (matur oosit) ICSI için hazırlandı. Diğer oositler için in vitro maturasyon uygulanmadı. ICSI için hazırlanan oositler aynı medyumda 30–60 dakika 37°C ve % 5 CO2 içeren ortamda inkubasyona bırakıldı. Bu arada erkek eşten alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürüldü. Hastaların eşleri 2-3 günlük cinsel perhizden sonra masturbasyon yaparak semen verdiler. Sperm örneği alındıktan sonra uygun koşullarda androloji laboratuvarına teslim edildi. Azospermi olan eşlere ürolog tarafından TESE(testiküler sperm ekstraksiyonu) işlemi uygulandı.

ICSI işlemi

Uygulama, damlacıklar halinde yerleştirilen HEPES tamponlu medyumda yapıldı. Oosit sayısına göre bu damlacıklar petri kabına belli bir düzenle konuldu. Spermilerin konulacağı PVP (polivinilprolidon) damlacığı da bunların kenarına konularak hepsinin üzeri mineral yağ ile kapatıldı. PVP içine inceltilmiş pastör pipetiyle sperm süspansiyonunun kenarından aspire edilen sperm konuldu. Tutucu (holding) ve enjeksiyon (ICSI) pipetleri tutuculara takıldıktan sonra joy sticklerle uygun pozisyon almaları sağlandı. Hazırlanan ICSI petrisi yerleştirildi. ICSI pipeti ile PVP alanından bir sperm

kuyruğu kırılarak hareketsiz hale getirilerek pipet içerisine çekildi. Daha sonra oosit yanına getirildi. MII oositler ICSI'ye alındı. Oositin kutup cisimciği (polar body) saat 6 veya 12 hizasına getirildi. Saat 3 hizasından oosite yaklaştırıldı. Tutucu pipet yardımıyla oosit tutuldu. ICSI pipeti ile oosit içerisine girilip biraz sitoplazma aspire edildi ve ardından spermle beraber bu sitoplazma bırakıldı. Böylece ICSI tamamlandı. ICSI işleminden 18-20 saat sonra pronukleus kontrolleri yapıldı. Embriyoların 2. ve 3. gün gelişmeleri değerlendirildi. Embriyolar TTS (time table slow), TTN (time table normal), TTG (time table good) olarak sınıflandırıldı. Morfolojik gelişmelerine göre 5. güne ilerleme ihtimali olanlar bırakıldı. Hastanın yaşı, eşinin sperm durumu, embriyo sayısı ve gelişimine göre 2,3 ya da 5. gün embriyo transferine karar verildi.

Luteal Faz Desteği

Oosit toplanmasından itibaren luteal faz desteği olarak rutin progesteron tedavisi günlük 200 mg 3x1 intravaginal (Progestan® 200 mg yumuşak kapsül Koçak Farma) ve 50 mg gün aşırı intramuskuler (Progynex 50 mg/ml ampul Farmako) başlandı. Önceden gebelik geçirmemiş olan hastalara ayrıca 5 gün boyunca 16 mg/gün metilprednisolon (Prednol® 16 mg tablet Mustafa Nevzat) ve embriyo transfer gününe kadar 100mg asetilsalisilik asit (Ecopirin 100 mg enterik tablet Abdi İbrahim) verildi. Gastrointestinal yakınması olanların tedavisine antiasit kombinasyonlar (Gaviscon 500 mg 200 ml likit Reckitt Benckiser) eklendi. Kontrol grubunu oluşturan 64 hastanın luteal faz desteği bu şekilde planlandı. Çalışma grubunu oluşturan 64 hastaya yukarıdaki tedaviye ek olarak 7.8 mg estradiol transdermal formu (Climara forte 25 cm² 7.8 mg transdermal flaster Bayer) günaşırı değiştirilecek şekilde cilt üzerine uygulandı. Embriyo transferinden 12 gün sonra tüm hastalara β -hCG ölçümü yapıldı. Sonuç negatifse tedavi kesildi, pozitifse estradiol kesilip progesteron desteğine gebeliğin 10. haftasına kadar devam edildi.

Embriyo Transferi

Embriyo transferi oosit toplanmasından sonra embriyo gelişimine bağlı olarak 2, 3 ya da 5 gün sonra yapıldı. Hastalar mesaneleri dolu olarak dorsal litotomi pozisyonunda operasyon masasına hazırlandı, hastanın üzeri steril örtülerle örtüldü. Vajene steril spekulum yerleştirildi, vulva ve vajen steril serum fizyolojikle yıkandı, steril kare gaz tamponla temizlendi. Servikal kanal ve vajen mediumla yıkandı. Kateterin servikal kanaldan uterin kaviteye geçişini zorlaştıran uterusun aşırı anteversiyon ya da retroversiyonu durumunda spekulum manipule edilerek geçiş sağlandı, tenekulum

kullanılmadı. Gelişimi en iyi olan embriyoların laboratuarda invert mikroskopta hangi kuyucukta olduğu işaretlendi. 1-2 saat önce ısıtılan transfer kateteri (Wallace® Sure-Pro® Embryo Replacement Catheter with soft obturator, 23cm) etüvden çıkarıldı. 1 ml'lik enjektöre transfer medyumunu çekildi ve kateterden boşaltılarak kateterin içi yıkandı. Katetere insülin enjektörü takıldı. Katetere 10µL medyum çekildi ve tekrar hava çekildi. Embriyolar mikroskop altında gözlendikten sonra yaklaşık 20-30 µL medyum içerisinde katetere alındı. Daha sonra 10 µL hava çekildi ve embriyoları içeren medyumun seviyesi kateterin ucunda görüldü. Kateterin iki ucunda hava kabarcığı oluşturularak embriyoların ileri ve geri hareket etmesi engellendi ve transfer sırasında hava kabarcıklarının basıncıyla embriyoların uterus boşluğuna rahatça verilmesi sağlandı. Kateterin ucu yukarıda olacak şekilde transferi yapacak hekime teslim edildi. Embriyoların olduğu kateter abdominal ultrasonografi eşliğinde serviksten nazikçe geçirilerek kaviteye iletildi. Transabdominal ultrasonografi ile kateterin kavitedeki pozisyonu belirlendi ve fundusa yaklaşık 0.5-1 cm mesafeden embriyolar kaviteye bırakıldı. Ultrasonografide kavitedeki damlanın varlığı kontrol edildi. Kateter ucundaki enjektörün pistonuna basılı tutularak nazikçe geri çekilip embriyoloğa teslim edildi. Bu sırada üzerinde işlem yapılan masa trandelenburg pozisyonuna getirildi. Tüm embriyoların verilip verilmediğinden emin olmak, kateter ucunda mukus, eritrosit olup olmadığına bakılması için kateter tekrar kontrol edildi. Verilen embriyo sayısı ve kalitesi kaydedildi. Transferden sonra hasta 15 dakika trandelenburg pozisyonundaki masada gözlendikten sonra yatağına alındı. 2 saatlik gözlemden sonra evine gönderildi. Tüm hastaların embriyo transferinden 12 gün sonra serum β-hCG ve progesteron düzeylerine bakıldı.

Hormonal Ölçümler

E2 ölçümleri katalog numarası 10491445 olan, LH ölçümleri katalog numarası 102212941 olan, β-hCG ölçümleri katalog numarası 0064953 olan ticari kit kullanılarak ADVIA Centaur® CP Immunoassay System, Siemens cihazında kemiluminesans immunoassay yöntemiyle çalışıldı. FSH ölçümleri katalog numarası L2KF56 olan ticari kit kullanılarak IMMULITE® 2000 immunoassay System, Siemens cihazında solid faz iki aşamalı kemiluminesans immunometrik assay yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 16.0 istatistik programı kullanıldı. Kesin değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare ya da Fisher'in kesin ki-kare testi uygulandı.

Normal dağılımı olan değişkenlerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t-testi, normal dağılımı olmayan değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U-testi uygulandı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri ve Tüp Bebek Ünitesine Ocak 2005-Aralık 2015 arasında başvuran, demografik özellikleri ve başvuru dönemindeki TVUSG ve serum hormon seviyeleri incelenmesi sonucu GnRH antagonist protokolle IVF-ICSI ve ET(embriyo transferi) uygulanan toplam 128 hasta dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Kontrol grubuna luteal faz desteğinde vajinal ve intramuskuler progesteron verilen 64 hasta, çalışma grubuna bunlara ek olarak transdermal estradiol günaşırı uygulanan 64 hasta dahil edilmiştir.

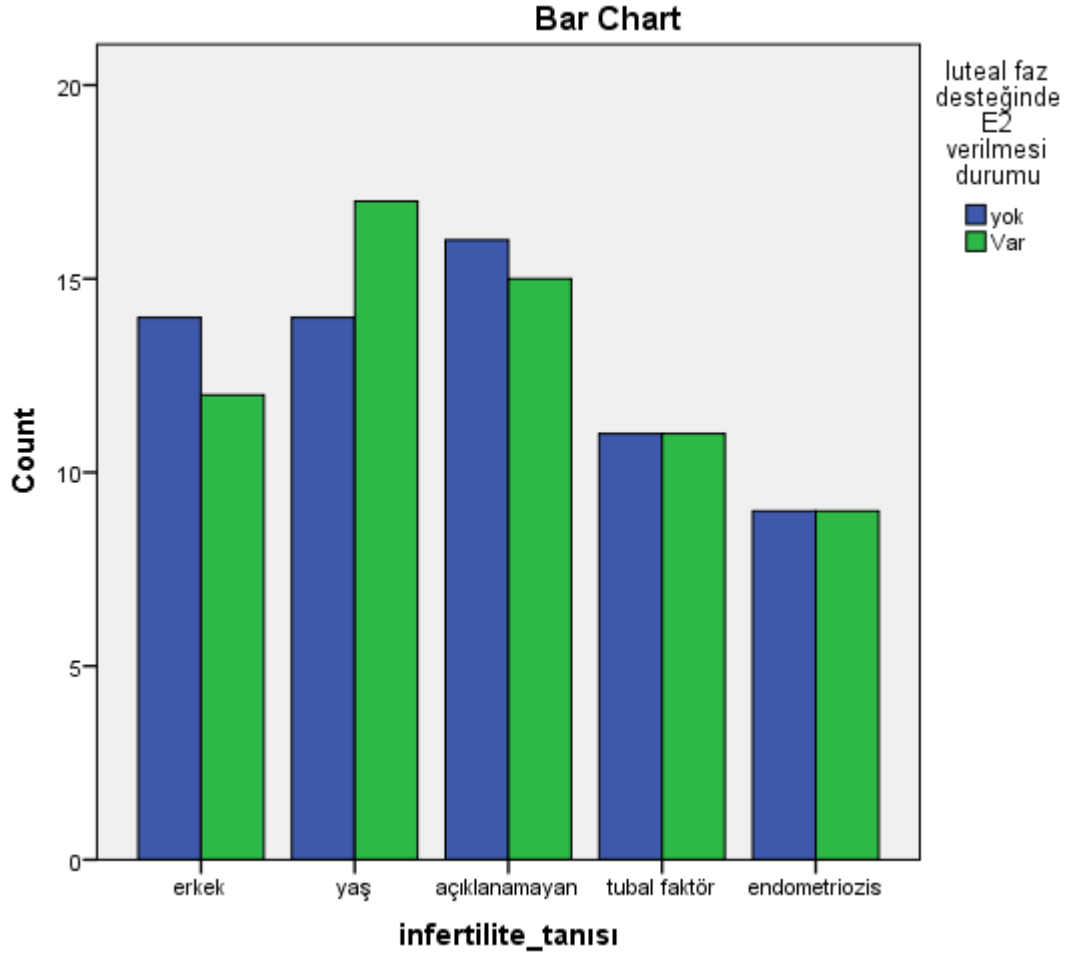
Çalışmaya dahil edilen hasta grubu ve kontrol grubunun verileri arasında normal dağılım sağlanmadığı için parametrik olmayan testler kullanılarak istatistik değerlendirme yapılmıştır.

İnfertilite tanısı	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Toplam
<i>Erkek faktörü</i>	12 (%18.75)	14 (%21.875)	26 (%20.3)
<i>Yaş faktörü</i>	17 (%26.56)	14 (%21.875)	31 (%24.2)
<i>Açıklanamayan infertilite</i>	15 (%23.44)	16 (%25)	31 (%24.2)
<i>Tubal faktör</i>	11 (%17.19)	11 (%17.19)	22 (%17.2)
<i>Endometriozis</i>	9 (%14.06)	9 (%14.06)	18 (%14.1)
<i>Toplam</i>	64(%100)	64(%100)	128 (%100)

Tablo 4.1. Grupların infertilite nedenleri

Çalışma grubundaki hastaların 12'sine (%18.75), kontrol grubundaki hastaların 14'üne (% 21.875) erkek faktörü; çalışma grubundaki hastaların 17'sine (%26.56), kontrol grubundaki hastaların 14'üne (%21.875) yaş faktörü; çalışma grubundaki hastaların 15'ine (%23.44), kontrol grubundaki hastaların 16'sına (%25) açıklanamayan infertilite; çalışma grubundaki hastaların 11'ine (%17.19), kontrol grubundaki hastaların 11'ine (%17.19) tubal faktör; çalışma grubundaki hastaların 9'una (%14.06), kontrol grubundaki hastaların 9'una (%14.06) endometriozis nedeniyle ICSI-ET uygulanmıştır.

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında infertilite tanılarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.976, Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır).



Grafik 4.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunda hastaların infertilite tanısına göre dağılımı gösterilmiştir

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
BMI	22.06±1.754	22.28±1.657	0.516
OPU günü E2 değeri (pg/mL)	1463.81±1031.096	1252.36±1092.058	0.056
Oosit sayısı	6.91±4.011	6.87±3.836	0.996
β-hCG (+) olanlarda progesteron	41.60±13.844	36.41±11.861	0.328
Kullanılan ortalama günlük gonadotropin dozu (IU)	177.73±21.875	175.39±20.650	0.590
β-hCG gününe kadar indüksiyon süresi (gün)	10.00±0.797	10.02±0.826	0.911
Yaş	32.92±5.507	29.06±5.549	<0.001
Siklusun 2. günü bakılan FSH (mIU/mL)	6.81±3.216	5.67±2.254	0.015
Siklusun 2. günü bakılan LH (mIU/mL)	5.22±8.454	3.17±1.475	0.024
Siklusun 2. günü bakılan E2 (pg/mL)	43.56±30.079	28.69±9.938	0.001
Transfer edilen embriyo sayısı	1.58±0.498	1.83±0.380	0.002
Embriyo transfer günü	3.23±1.109	3.88±1.047	<0.001
OPU günü bakılan endometrium kalınlığı (mm)	9.53±2.196	8.30±0.937	0.001

Tablo 4.2. Grup özellikleri (bağımsız örneklem Mann-Whitney U testi uygulanmıştır)

Her iki grup arasında BMI (vücut kitle indeksi), OPU (oocyte pick up-yumurta toplama) günü bakılan E2 değeri, toplanan oosit sayısı, β-hCG (+) olan hastalarda bakılan progesteron değeri, kullanılan ortalama günlük gonadotropin dozu, β-hCG gününe kadar

indüksiyon süresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş, siklusun 2. günü bakılan FSH, LH, E2 değeri, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo transfer günü, OPU günü bakılan endometrium kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4.2).

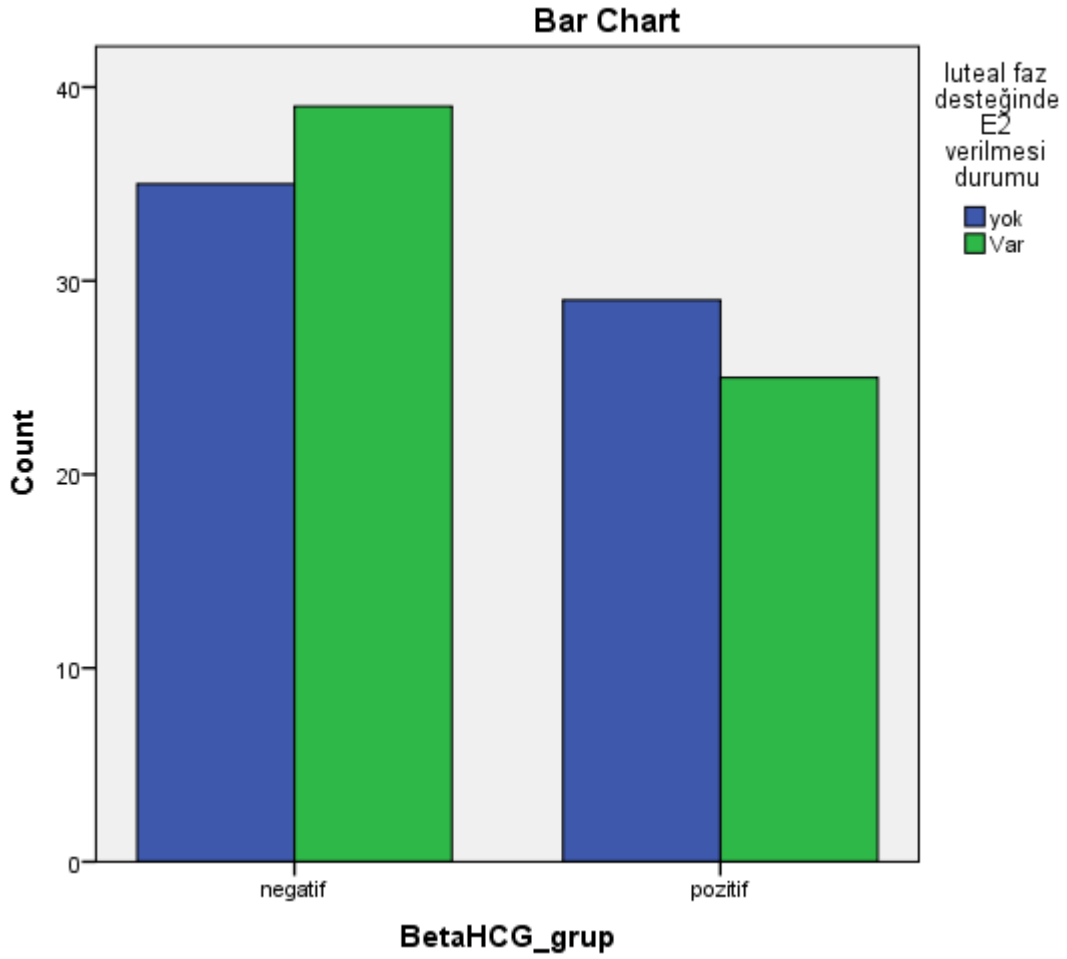
Gruplar arasında hastaların yaşı çalışma grubunda (32.92 ± 5.507) kontrol grubuna (29.06 ± 5.549) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). OPU günü E2 değeri çalışma grubunda (1463.81 ± 1031.096) kontrol grubuna (1252.36 ± 1092.058) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek bulundu ($p = 0.056$). Siklusun 2.günü bakılan FSH değeri çalışma grubunda (6.81 ± 3.216) kontrol grubuna (5.67 ± 2.254) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0.015$). Siklusun 2.günü bakılan LH değeri çalışma grubunda (5.22 ± 8.454) kontrol grubuna (3.17 ± 1.475) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0.024$). Siklusun 2.günü bakılan E2 değeri çalışma grubunda (43.56 ± 30.079) kontrol grubuna (28.69 ± 9.938) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0.001$). Transfer edilen embriyo sayısı kontrol grubunda (1.83 ± 0.380) çalışma grubuna (1.58 ± 0.498) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ($p = 0.002$). Embriyo transfer günü kontrol grubunda (3.88 ± 1.047) çalışma grubuna (3.23 ± 1.109) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geç bulundu ($p < 0.001$). OPU günü bakılan endometrium kalınlığı çalışma grubunda (9.53 ± 2.196) kontrol grubuna göre (8.30 ± 0.937) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0.001$). Embriyo transfer zamanı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geçti (3.88 ± 1.047 karşılık 3.23 ± 1.109 , $p < 0.001$).

Grup özelliklerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Çalışma grubu ve kontrol grubu embriyo transferi sonrası 12.günde β -hCG pozitif veya negatif olması açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.3). Grupların β -hCG sonuçlarına göre karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Toplam	P
β-hCG (+)	25 (%39.1)	29 (%45.3)	54 (%42.2)	
β-hCG (-)	39 (%60.9)	35 (%54.7)	74 (%57.8)	
Toplam	64 (%100)	64 (%100)	128 (%100)	0.474

Tablo 4.3. Grupların β-hCG sonuçlarına göre karşılaştırılması (Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır)



Grafik 4.2. Çalışma grubu ve kontrol grubunun hastaların β-hCG sonucuna göre karşılaştırılması gösterilmektedir.

Çalışmada β-hCG (+) olan hastalar klinik durumlarına göre sınıflandırıldı. β-hCG (+) olan fakat ultrasonda (USG) gestasyonel kese (GS) izlenmeyen hastalar biyokimyasal gebelik; USG’de GS ve FKA (fetal kalp atımı) izlenen hastalar klinik gebelik; son adet tarihine göre 16. gebelik haftasına ulaşan ve USG’de FKA (+) fetus izlenen hastalar

devam eden gebelik; USG'de GS veya FKA izlendikten sonra abort eden hastalar abortus olarak tanımlandı.

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Toplam	P
Biyokimyasal gebelik	3 (%4.7)	6 (%9.4)	9	0.300
Klinik gebelik	22 (%34.4)	23 (%35.9)	45	0.853
Devam eden gebelik	20 (%31.2)	21 (%32.8)	41	0.850
Abortus	2 (%3.1)	2 (%3.1)	4	1.000

Tablo 4.4. Grupların gebelik oranlarının karşılaştırılması (Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır)

Grupların gebelik oranlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

Çalışma grubunda 3 (%4.7), kontrol grubunda 6 (%9.4) hastada biyokimyasal gebelik saptandı. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 9 tanesinde (%7) biyokimyasal gebelik saptandı. Biyokimyasal gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda 22 (%34.4), kontrol grubunda 23 (%35.9) hastada klinik gebelik saptandı. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 45 tanesinde (%35.2) klinik gebelik saptandı. Klinik gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda 20 (%31.2), kontrol grubunda 21 (%32.8) hastada devam eden gebelik saptandı. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 41 tanesinde (%32) devam eden gebelik saptandı. Devam eden gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda 2 (%3.1), kontrol grubunda 2 (%3.1) hastada abortus saptandı. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 4 tanesinde (%3.1) abortus saptandı. Abortus açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma ve kontrol grubunda hiçbir hastada blighted ovum görülmedi. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde ektopik gebelik izlenmedi.

Çalışma grubunda 40 (%62.5), kontrol grubunda 41 (%64.1) hastaya TTG embriyo transferi yapılmıştır. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 81 (%63.3) tanesine TTG embriyo transferi yapılmıştır.

Çalışma grubunda 12 (%18.8), kontrol grubunda 10 (%15.6) hastaya TTN embriyo transferi yapılmıştır. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 22 (%17.2) tanesine TTN embriyo transferi yapılmıştır.

Çalışma grubunda 12 (%18.8), kontrol grubunda 13 (%20.3) hastaya TTS embriyo transferi yapılmıştır. Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 128 hastanın 25 (%19.5) tanesine TTS embriyo transferi yapılmıştır.

Çalışma grubu ve kontrol grubunun transfer edilen embriyo kalitesi açısından karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

Çalışma grubu ve kontrol grubu transfer edilen embriyo kalitesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.890$) (Tablo 4.5).

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Toplam	P
TTG	40 (%62.5)	41 (%64.1)	81 (%63.3)	
TTN	12 (%18.8)	10 (%15.6)	22 (%17.2)	
TTS	12 (%18.8)	13 (%20.3)	25 (%19.5)	
Toplam	64 (%100)	64 (%100)	128 (%100)	0.890

Tablo 4.5. Grupların transfer edilen embriyo kalitesi açısından karşılaştırılması (Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır)

	β-hCG (+) (n=54)	β-hCG (-) (n=74)	P
Yaş	29.67±5.713	31.96±5.773	0.019
Siklusun 2. günü bakılan LH (mIU/mL)	4.11±8.540	4.26±3.527	0.013
Transfer edilen embriyo sayısı	1.85±0.359	1.59±0.494	0.002
Embriyo transfer günü	3.80±1.122	3.38±1.094	0.035
İndüksiyon süresi(gün)	9.76±0.751	10.19±0.805	0.003
BMI	22.06±1.698	22.26±1.713	0.469
Siklusun 2. günü bakılan FSH (mIU/mL)	5.96±2.670	6.45±2.934	0.519
Siklusun 2. günü bakılan E2 (pg/mL)	33.57±21.528	37.99±24.864	0.270
OPU günü E2 değeri (pg/mL)	1250.59±895.240	1436.53±1170.333	0.763
Oosit sayısı	7.06±3.310	6.77±4.312	0.484
OPU günü bakılan endometrium kalınlığı (mm)	8.94±1.366	8.89±2.058	0.144
Kullanılan ortalama günlük gonadotropin dozu (IU)	174.07±21.148	178.38±21.231	0.288
Kullanılan toplam gonadotropin dozu (IU)	1698.92±15.88	1817.69±17.09	

Tablo 4.6. Hastaların gruplardan bağımsız olarak β -hCG (+)/(-) olma durumuna göre özelliklerinin karşılaştırılması (bağımsız örneklem Mann-Whitney U testi uygulanmıştır)

Çalışmadaki tüm hastaların gruplarından bağımsız olarak embriyo transferinden 12 gün sonraki β -hCG değeri (+) ya da (-) olmasına göre karşılaştırılmasında bağımsız örneklem Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Hastaların yaşı β -hCG (+) olanlarda (29.67 ± 5.713) (-) olanlara göre (31.96 ± 5.773) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0.019$). β -hCG (+) olanlarda siklusun 2.günü bakılan LH değeri (4.11 ± 8.540) (-) olanlara göre (4.26 ± 3.527) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p=0.013$). Transfer edilen embriyo sayısı β -hCG (+) olanlarda (1.85 ± 0.359) (-) olanlara göre (1.59 ± 0.494) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ($p=0.002$). Embriyo transfer günü β -hCG (+) olanlarda (3.80 ± 1.122) (-) olanlara göre (3.38 ± 1.094) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geç bulundu ($p=0.035$). İndüksiyon süresi β -hCG (+) olanlarda (9.76 ± 0.751) (-) olanlara göre (10.19 ± 0.805) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulundu ($p=0.003$). β -hCG (+) ve (-) olanlar arasında BMI, siklusun 2.günü bakılan FSH, siklusun 2.günü bakılan E2, OPU günü bakılan E2, toplanan oosit sayısı, OPU günü bakılan endometrium kalınlığı, kullanılan ortalama günlük gonadotropin dozu açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

5.TARTIŞMA

Endometrial reseptivite IVF sonrası implantasyon başarısı üzerinde muhtemelen en önemli rolü oynamaktadır (Paulson 1990). Proliferatif endometriumdan sekretuar endometriuma geçiş implantasyon için gerekli olan reseptivitenin elde edilmesinde son derece önemlidir. Endometrium gelişiminde foliküler fazda östrojen, luteal fazda progesteron etkindir. Östradiol endometriumun foliküler fazda epitelyal, stromal ve glandüler proliferasyonunu, ayrıca progesteron reseptörü ve bazı spesifik proteinler ve büyüme faktörlerinin sentezini uyarır. Progesteron ise luteal fazda endometriumun salgılama fonksiyonu ile ilgilidir (Speroff 2014). Endometrial reseptivite progesteronla indüklenerek oluşan pinopodların reseptivite penceresi boyunca görünen ve kaybolan oluşumuyla sağlanır (Martel 1987). Endometrial reseptivite penceresi 28 günlük normal bir siklusun 16-22. günleri arasına (LH yükselişinden 5-10 gün sonra) sınırlandırılmıştır ve siklusun 16-19. günleri eksojen gonadotropinlerle uyarılmıştır (Psychoyos 1986, Formigli 1987, Rosenwaks 1987, Navot 1991).

Ayrıca yapılan morfolojik çalışmalarda endometriumun steroid hormon düzeylerindeki düşüşe ve değişmiş E2/progesteron düzeylerine duyarlı olduğu, normalin altındaki midluteal E2 düzeylerinin endometrial maturasyon gecikmesi ve azalmış endometrial reseptiviteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (De-Hertogh 1989, De Ziegler 1993). Mevcut kanıtlar luteal faz östrojen düzeyinin sekretuar endometrial progesteron reseptör konsantrasyonları üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu, progesteron cevabını sağlamak için bu reseptörlerin yenilenmesini ve gerekli düzeyde tutulmasını sağladığını ortaya koymaktadır (Goldstein 1982, Fritz 1987). Gebelik sonuçları üzerine yapılan çalışmalar erken gebeliğin normal ilerlemesi için E2 ve progesteron arasındaki optimal dengenin gerekli olduğunu ileri sürmektedir (Lejeune 1986, Forman 1988).

Endometrial reseptiviteyi en elverişli hale getirmek için luteal faz boyunca progesteron desteği verilmesi sık uygulanır (Pados 1992; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons, 2008). Progesteron luteal faz desteğinde olmazsa olmaz bir ajan olarak kabul edilmektedir. Oral, intramuskuler, ya da vajinal yoldan kullanılabilir (Posaci 2000, Pabuccu 2005).

Estradiolün foliküler fazdaki rolü net olarak tanımlanmıştır. Estradiol endometrial priming (hazırlama) için olmazsa olmazdır, ayrıca endometrial yüzey epiteli, bezler, stroma ve damarların proliferasyonundan sorumludur. Ancak buna rağmen E2'nin luteal

fazdaki esas rolü tanımlanmamıştır (Younis 1994). Bir IVF siklusunun luteal fazında hormon desteği yapılmazsa serum E2 ve progesteron düzeyi genellikle düşük seviyelere iner. Luteal fazda seks steroidlerindeki azalma azalmış implantasyon ve gebelik oranlarıyla ilişkilidir (Hutchinson-Williams 1989).

Seks steroidlerindeki luteal azalma (luteal faz defekti) büyük ihtimalle erken luteal fazdaki başlangıçta yüksek olan E2 konsantrasyonlarıyla ilişkilidir (De Ziegler 1992). Estradiol LH salgısının düzenlenmesiyle ilgilidir (Nippoldt 1989) ve güçlü negatif feedback mekanizmasının sonucu olarak luteal fazda aşırı düşük LH düzeylerine neden olabilir (Beckers 2003). Diğer taraftan, luteal fazda E2 yokluğunda yüksek progesteron seviyeleri plazma gonadotropinlerini baskılamakta başarısızdır (Nippoldt 1989, De Ziegler 1992).

Nosarka (2005) ve arkadaşları tarafından seks steroidlerinin seviyesini yeterli düzeyde tutmak için luteal destekte farklı rejimler tanımlanmıştır. Ancak bu çalışmada luteal faz desteğinde estradiol incelenmemiştir.

Yardımcı üreme tekniklerinde LFD implantasyonu arttırmaya yönelik verilen ilaç tedavilerini kapsamaktadır. Gebelik şansını arttırmak için farklı dozlarda, sürelerde ve tiplerde LFD tedavileri geliştirilmiştir. Ancak, optimal tedavi şeması üzerinde henüz fikir birliği bulunmamaktadır (Fatemi 2006).

Uyarılan IVF siklusları büyük oranda defektif luteal faz ile ilişkilidir (Ubaldi 1997, Macklon 2000, Kolibianakis 2002a, Kolibianakis 2002b). Macklon ve Fauser en son yapılan IVF çalışmalarında implantasyon oranları ve korpus luteum fonksiyonunun erken luteal fazdaki östrojen konsantrasyonlarından etkilendiğinden bahsetmektedir.

Foliküler gelişim ve granüloza hücre proliferasyonu östrojenler ve FSH ile arttırılmaktadır (Ireland 1978). Östrojenin tek başına granüloza hücrelerinde FSH reseptör proliferasyonunu indüklediği bilinmektedir ve FSH ve E2'nin eşzamanlı enjeksiyonu granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerini ve granüloza ve teka interstisiyel dokuda luteinleştirici hormon/hCG reseptörlerini sinerjik olarak arttırmaktadır (Wang 1993).

Luteal fazda E2 desteği verilmesi ilk defa Fanchin ve arkadaşları tarafından erken antral foliküllerin homojenitesini arttırması, boyutlarını azaltması varsayımına dayanılarak ovaryan cevabı ve siklus sonuçlarını iyileştireceği öngörüsüyle ortaya atılmıştır (Fanchin 2003). Foliküler tutarsızlık (foliküllerin boyutlarının birbirinden farklı olması) her bir folikülün FSH'ya farklı duyarlılıkta olmasından kaynaklanır ve korpus luteumun bitmesinin ardından FSH'nın kademeli yükselişinin üreme karşıtı olduğu gösterilmiştir, adjuvan GnRH agonistleri ve oral kontraseptif (OK) ilaçlar bu

uygunsuzluğu telafi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır (Hugues 1998). Ancak bu iki ilaç grubunun kötü yanıt veren hastalarda kullanımı aşırı baskılanmış hipofiz fonksiyonu ve GnRH agonistinin hipofiz dışı etkileri (esas olarak overler dahil olmak üzere üreme sistemini baskılar) nedeniyle hayal kırıklığı yaratmaktadır (Yoshimura 1992, Yang 1995, Takekida 2003). Ovaryan E2 reproduktif aks üzerinde GnRH sekresyonunun inhibisyonu ve GnRH'ya yanıt vermeyi baskılayarak negatif feedback etkisi gösterir. Her iki etki de düşük fizyolojik serum E2 seviyelerinde bile sağlanmaktadır (Leipheimer 1986). Östrojenler 17β -E2 ya da E2 valerat formunda oosit toplanması sonrası östrojen eksikliği olması görüşüyle luteal faz desteğinde kullanılmaktadır (Pritts 2002). Östrojen oral, intravaginal ya da transdermal uygulanabilir.

Literatürde LFD olarak östrojen kullanılmasını inceleyen çalışmaların çoğu GnRH agonist protokol uygulanan hastalarla ilgili olup birbirinden farklı sonuçlara sahiptir. Farhi ve arkadaşlarının 2000'de yaptığı prospektif randomize çalışmada luteal fazda östrojen verilen GnRH agonist protokolle IVF yapılan hastalarda luteal fazda östrojen verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek serum E2 düzeyleri bulunmuştur. Ayrıca daha yüksek gebelik oranları ve implantasyon oranları östrojen verilen grupta kaydedilmiştir.

Pritts ve Atwood'un (2002) meta analizinde GnRH agonist protokolle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar luteal faz desteği yönünden incelenmiştir. Luteal faz desteğinde doz, ilaç seçimi ve süre açısından en uygun seçeneğin ne olduğu konusunda net bir sonuca ulaşılamamış; ancak intramuskuler progesteronun hCG kadar etkin olmadığı, vajinal progesterondan ise daha etkin olduğu belirtilmiştir. OHSS riski nedeniyle intramuskuler progesteron daha uygun bir seçenek gibi görünmektedir.

Lukaszuk ve arkadaşlarının (2005) yaptığı prospektif randomize çalışmada GnRH agonist uzun protokol uygulanan hastalarda LFD'de progesterona ek olarak farklı dozlarda E2 verilmesinin (0,2 ya da 6 mg/gün) implantasyon ve gebelik oranlarına etkisi incelenmiş; düşük doz E2 verilen grupta E2 verilmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek implantasyon ve gebelik oranları izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı düzeyde en yüksek gebelik ve implantasyon oranları ise yüksek dozda E2 verilen grupta izlenmiştir.

Smitz ve arkadaşlarının (1988) yaptığı çalışmada ise luteal fazda E2 verilmesinin gebelik oranları üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

Lewin ve arkadaşlarının (1994) yaptığı prospektif randomize çalışmada GnRH agonist protokolle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda luteal fazda progesterona ek

olarak E2 verilmesinin embriyo transferi başına gebelik ve canlı doğum oranları açısından avantajı olmadığı belirtilmiştir.

Mochtar ve arkadaşlarının (1996) yaptığı çalışmada luteal fazdaki yüksek östrojen konsantrasyonlarının implantasyon ve gebelik sonuçları üzerinde olumsuz etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Forman ve arkadaşlarının (1998) yaptığı çalışmada luteal fazda yüksek östrojen konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gebelik oranlarında düşüş eğilimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

GnRH antagonist protokol diğer protokollerle başarısız olunan “kötü yanıt veren” hasta grubunun çoğalması, fertilité isteği ile başvuran birçok hastanın sonraki siklusunu beklemeden hemen tedaviye başlama talebi, OHSS hikayesi olan hastalarda temkinli bir tedavi protokolü oluşturmak isteyen klinisyenler gibi nedenlerde son yıllarda popüler olmuştur. Tavaniotou ve Devroey (2006)’e göre GnRH antagonist ile uyarılan sikluslarda doğal siklusa kıyasla luteal faz süresi kısalmış, luteal fazda LH seviyesi düşmüş, progesteron seviyesi artmıştır. Düşük LH seviyeleri ve luteal fazın kısalmış olması GnRH antagonist protokolda luteal faz desteğini gündeme getirmektedir.

GnRH antagonist protokolün başarısını arttırmaya yönelik yapılan luteal faz desteğinde östrojen kullanımını inceleyen çalışmalar son yıllarda daha sıklıkla gündeme gelmektedir.

Fatemi ve arkadaşlarının (2006) yaptığı prospektif randomize çalışma literatürde GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda luteal hormon profillerini iki farklı luteal faz destek şemasında karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada, GnRH antagonist siklusla IVF tedavisi alan hastalarda LFD’de tek başına vajinal 600 mg/gün mikronize progesteron verilen grupta progesterona ek olarak oral 4 mg/gün E2 verilen grup hCG yapılmasından 1,4,7 ve 10 gün sonrasındaki luteal faz hormon seviyeleri açısından karşılaştırılmış; gruplar arasında sadece hCG’den sonraki 10. gün E2 değeri E2 alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Diğer günler için gruplar arası hormon profili açısından fark izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların hCG yapılması sonrası E2 seviyeleri görülmemişti bu nedenle karşılaştırılmadı. IVF başlanmadan önceki siklusun 2. günü E2 değerleri ve OPU günü E2 değerleri kayıt altına alındı. Siklusun 2.günü bakılan E2 değeri çalışma grubunda (43.56 ± 30.079) kontrol grubuna (28.69 ± 9.938) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.001$). OPU günü bakılan E2 değeri çalışma grubunda (1463.81 ± 1031.096) kontrol grubuna (1252.36 ± 1092.058) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek bulundu ($p=0.056$). Bu değerler E2 desteği verilmeden elde edilen E2 düzeyleri olması nedeniyle E2 desteğinin serum E2 düzeylerine yansması

hakkında fikir vermemektedir. Ancak çalışma grubundaki hastaların başlangıçta ve OPU günü kontrol grubundan yüksek serum E2 seviyelerine sahip olması dikkat çekicidir.

Fatemi ve arkadaşlarının (2006) başka bir çalışmasında ise rekombinant FSH (rFSH) ile GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda luteal faz desteğinde tek başına 600mg/gün mikronize progesteron vajinal ile progesterona ek olarak 4mg/gün oral E2 valerat verilen grup 12. haftada devam eden gebelik açısından karşılaştırılmış; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Serna ve arkadaşlarının (2008) yaptığı randomize kontrollü çalışmanın ilk aşamasında GnRH agonist ve antagonist protokolle ovulasyon induksiyonu yapılan 10'ar oosit donörü hCG günü, OPU günü ve sonraki 3,6 ve 9.günlerdeki luteal serum E2 seviyeleri açısından karşılaştırılmış; iki protokol arasında fark izlenmemiştir. Her iki grupta OPU gününe kadar E2 konsantrasyonları benzer seviyelerde kalmış; her iki grupta da 6-9. günler arası (implantasyon dönemi) dramatik olarak çok düşük seviyelere inmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında GnRH agonist ve antagonist protokolle ovulasyon induksiyonu yapılan toplam 160 hastanın 81'ine luteal fazda 200mg/12saat mikronize vajinal progesteron; 79'una buna ek olarak transdermal 100µg/gün E2 haftada 2 kez uygulanmıştır. Bu iki grup arasında yaş, total FSH, stimülasyon süresi (gün), stimülasyonun 3. günü E2 değeri, hCG günü E2 değeri, oosit kumulus kompleksi sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı açısından fark bulunmamaktadır. Bu iki grup karşılaştırıldığında midluteal E2 ve progesteron seviyeleri, hCG pozitifliği, klinik devam eden gebelik, implantasyon oranı, erken gebelik kaybı ve çoğul gebelik açısından gruplar arasında fark yoktur.

Bizim çalışmamızda iki grup arasında biyokimyasal gebelik ($p=0.300$), klinik gebelik ($p=0.853$), devam eden gebelik ($p=0.850$), abortus ($p=1.000$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların yaşı kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha gençti (32.92 ± 5.507 'ye karşılık 29.06 ± 5.549 ; $p<0.001$). Ayrıca siklusun 2.günü bakılan FSH (5.67 ± 2.254 'e karşılık 6.81 ± 3.216 ; $p=0.015$), LH (3.17 ± 1.475 'e karşılık 5.22 ± 8.454 ; $p=0.024$) ve E2 (28.69 ± 9.938 'e karşılık 43.56 ± 30.079 ; $p=0.001$) değerleri ile OPU günü bakılan E2 değeri (1252.36 ± 1092.058 'e karşılık 1463.81 ± 1031.096 ; $p=0.001$) çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Toplanan oosit sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.996$). Bunun yanı sıra transfer edilen embriyo sayısı kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (1.58 ± 0.498 'e karşılık 1.83 ± 0.380 , $p=0.002$). Embriyo transfer

zamanı (gün) kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geçti (3.23 ± 1.109 'a karşılık 3.88 ± 1.047 ; $p < 0.001$). OPU günü bakılan E2 değeri çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (1252.36 ± 1092.058 'e karşılık 1252.36 ± 1092.058 ; $p = 0.001$). OPU günü bakılan endometrium çift duvar kalınlığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (8.30 ± 0.937 'ye karşılık 9.53 ± 2.196 ; $p = 0.001$).

Çalışma grubunda yaş ortalamasının kontrol grubundan yüksek olması, siklusun 2. günü FSH, LH ve E2 seviyelerinin de çalışma grubunda daha yüksek olması verileriyle örtüşmektedir. OPU günü bakılan E2 değerinin çalışma grubunda kontrol grubundan daha yüksek olmasını bazal E2'nin başlangıçta yüksek olmasıyla açıklamak yeterli olmayabilir. Östradiol seviyeleri üzerinde endometriozisi olan hastalar etkili olmuş olabilir. Her iki grupta 9'ar hastada endometriozis infertilite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak endometriozisin boyutundan bağımsız olarak kendisine komşu over dokusundaki folikülogenez üzerindeki olumsuz etkisi bu verileri değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmamızda transfer edilen embriyo sayısı kontrol grubunda (1.83 ± 0.380) çalışma grubuna (1.58 ± 0.498) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p = 0.002$). Embriyo transfer zamanı (gün) kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha geçti (3.88 ± 1.047 karşılık 3.23 ± 1.109 , $p < 0.001$). Kontrol grubundaki hastaların daha genç olması, bu gruptaki çoğu hastanın yaşayan çocuğu olmaması nedeniyle transfer edilen embriyo sayısı bu grupta çalışma grubundan yüksek çıkmış olabilir. Ancak kontrol grubu daha genç olmasına, transfer edilen embriyo sayısı daha fazla olmasına rağmen gebelik sonuçları çalışma grubundan istatistiksel olarak farklı değildir. Bunda endometrial reseptivite rol oynamış olabilir. Çünkü OPU günü bakılan endometrium çift duvar kalınlığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ölçüldü (8.30 ± 0.937 'ye karşılık 9.53 ± 2.196 ; $p = 0.001$). Ayrıca çalışma grubu ve kontrol grubu transfer edilen embriyo kalitesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0.890$).

Serna'nın çalışması östrojenin veriliş yolu açısından çalışmamıza benzer olup transdermal E2 kullanılmıştır. Çalışmamızda hasta uyumu daha iyi olması nedeniyle transdermal östradiol tercih edildi. Çünkü klinik tecrübelerimize göre zaman zaman hastalar luteal faz desteğindeki progesteronun i.m. ya da vajinal kullanımında zorluklar yaşadıklarını ifade etmekte, vajinal kaşıntı, vajinal kanama, uygulama sırasında düşük riski oluşabileceğine dair kaygılar, enjeksiyon yerinde sertlik, kaşıntı, ağrı gibi yakınmalarla başvurmaktadırlar. Oral kullanımda da karaciğer ilk geçiş etkisi yanı sıra

bulantı kusma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Östrojenin veriliş yolu tartışmalı olup karaciğerdeki ilk geçiş etkisinin önlenmesi için transdermal ya da vajinal yol tercih edilmektedir. Fanchin ve arkadaşlarının (2001) vajinal ve oral E2 kullanımını karşılaştırdığı çalışmada vajinal mukozadan absorbe edilen E2'nin ilk etapta uterusu geçerek endometriuma ulaşması nedeniyle vajinal uygulamanın daha fizyolojik olduğu gösterilmiştir.

Engmann ve arkadaşlarının (2008) prospektif randomize kontrollü çalışmasında uzun GnRH agonist, GnRH antagonist ve mikrodoz GnRH agonist protokolle ovulasyon induksiyonu yapılan ilk IVF siklusu olan toplam 166 hasta incelenmiş, 84 hastaya luteal faz desteğinde i.m. progesterona ek olarak 2mg/gün vajinal E2 embriyo transfer günü başlanarak verilmiştir. Kontrol grubundaki 82 hastaya luteal faz desteğinde sadece i.m. progesteron uygulanmıştır. Klinik gebelik oranlarına bakıldığında luteal fazda vajinal E2 desteğinin uzun GnRH agonist protokolle daha düşük gebelik sonuçlarına yol açtığı görülmüştür. Mikrodoz GnRH agonist ve GnRH antagonist protokolle ise klinik gebelik oranları açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. Aynı çalışmada, literatürde luteal E2 desteği sonrası artmış gebelik oranlarıyla sonuçlanan diğer randomize çalışmaların (Farhi 2000, Jung 2000, Görkemli 2004) aynı hastanın birden fazla siklusunu dahil eden çalışmalar olduğundan bahsedilmektedir. Bu da bu çalışmaların kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir.

Biz ise her hastayı tek bir siklusu için çalışmamıza dahil ettik ve sadece GnRH antagonist protokolle ovulasyon induksiyonu yapılan hastaları inceledik.

Engmann ve arkadaşlarının çalışmasında estradiol vajinal yoldan verilmiştir. Mikronize estradiolün aynı dozda oral yol yerine vajinal uygulanması 10 kat yüksek serum E2 ve 70 kat yüksek endometrial E2 düzeyleri sağlamaktadır (Tourgeman 1999).

Ceyhan ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan prospektif randomize kontrollü çalışmada rFSH ve fixed multidoz GnRH antagonist protokolle ovulasyon induksiyonu yapılan normal cevap veren (normal responder) toplam 59 hasta değerlendirilmiş; 29 hastaya luteal faz desteğinde 600mg/gün vajinal mikronize progesteron, kalan 30 hastaya buna ek olarak transdermal estradiol 100µg/gün salınımlı flaster haftada iki kez uygulanmıştır. Gruplar arasında gebelik oranları, klinik gebelik oranları, embriyo transferi başına gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak örneklemin küçük olması nedeniyle çalışmanın gücünün sınırlı olması çalışmanın kısıtlılığı olarak yazarlar tarafından belirtilmiştir. Ceyhan ve arkadaşlarının çalışması sonuçları itibarıyla bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir,

ancak bizim örnekleminizin daha büyük olması nedeniyle çalışmamızın gücü daha fazladır.

Gelbaya ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan meta analizde Ocak 1960- Mart 2007 arasında yapılan 10 randomize kontrollü çalışma incelenmiş; GnRH agonist ya da antagonist protokolle IVF-ICSI yapılan kadınlar embriyo transferi başına devam eden gebelik ve implantasyon oranları açısından karşılaştırılmış; luteal faz desteğinde sadece progesteron verilen grupla progesterona ek olarak E2 verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmada luteal faz desteğinde progesterona ek olarak E2 verilmesinin gebelik oranları açısından bir avantajı görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi.

Kolibianakis (2008)'in meta analizinde yukarıda tartışılan literatürdeki 4 randomize kontrollü çalışma (Fatemi 2006, Serna 2006, Ceyhan 2007, Engmann 2008) incelenmiş; luteal fazda progesteron ile progesteron+E2 verilen gruplar karşılaştırılmıştır. Çalışmalar seçilirken progesteron ve E2'nin veriliş yolu ve süresi dikkate alınmamıştır. İki çalışmada sadece GnRH antagonist, birinde uzun GnRH agonist, mikrodoz GnRH agonist, GnRH antagonist protokoller; kalan diğer çalışmada ise hasta sayıları ayrıca belirtilmeden GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol uygulanmıştır. Tüm çalışmalarda ovulasyon indüksiyonunda rekombinant gonadotropinler kullanılmıştır. Hastalar hasta başına β hCG pozitifliği oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı açısından karşılaştırılmış, gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Jee ve arkadaşlarının (2010) yaptığı meta-analizde GnRH agonist ve GnRH antagonist siklusla IVF-ICSI yapılan hastaları kapsayan toplam 9 randomize kontrollü çalışma incelenmiş; hastalar hasta başına klinik gebelik oranı, embriyo transferi başına klinik gebelik oranı, implantasyon oranı, hasta başına devam eden gebelik oranı, klinik abort oranı ve ektopik gebelik oranı açısından karşılaştırılmıştır. Tüm IVF sonuçları açısından luteal faz desteğinde sadece progesteron verilen grupla progesterona ek olarak E2 verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu meta-analizde GnRH antagonist siklus kullanılan 3 çalışma incelenmiş, bu çalışmalarda da iki grup arasında benzer gebelik sonuçları izlenmiştir. Hem Gelbaya ve arkadaşları hem de Jee ve arkadaşları luteal faz desteğinde E2'nin etkinliği için özellikle GnRH antagonist siklusları inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

van der Linden ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan ve Cochrane veritabanında yayınlanan sistematik derlemede çeşitli ovulasyon indüksiyon protokollerini içeren çalışmalar (klomifen sitrat, gonadotropinler, GnRH agonist, bunların

kombinasyonları ya da antagonist protokol) incelenmiş; luteal faz desteğinde sentetik progesteron kullanımının mikronize progesterona üstün olduğu, ancak progesteronun verilış yolu ve süresi açısından önerilen bir protokol olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca progesterona östrojen ya da hCG ilave edilmesinin sonuçları iyileştirmediğini, hCG'nin OHSS riskini arttırdığını ifade etmişlerdir. Progesterona GnRH agonist eklenmesinin klinik gebelik, devam eden gebelik, canlı doğum oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu etkisi olduğu aynı çalışmada gösterilmiştir.

Chang ve arkadaşlarının (2012) yaptığı retrospektif çalışmada GnRH antagonist protokolde kötü cevap veren hastalarda luteal fazda E2 verilmeyen grupla iki farklı protokolle E2 verilen gruplar (bir grupta oral estradiol valerat 4 mg/gün dozunda siklusun 21. günü başlanıp menstruasyonun 3. gününe kadar verilmiş; diğer grupta hCG gününe kadar devam edilmiş) karşılaştırılmıştır. Siklus iptal oranı luteal fazda E2 verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Luteal östrojen verilen grupta toplanan oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normal fertilize olan embriyo sayısı ve iyi kalite embriyo sayısı luteal E2 alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Luteal E2 verilen iki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise embriyolojik veriler açısından gruplar arasında fark bulunamamış, ancak devam eden gebelik oranları hCG gününe kadar E2 verilmeye devam edilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur.

GnRH agonist ve antagonist protokolle yapılan çalışmalar sonuçları nedeniyle bu iki protokolde luteal faz dinamikleri açısından farklılıklar olabileceğini akla getirebilir. Ancak Friedler ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada GnRH agonist ve antagonist siklusların aynı luteal faz desteği altında (vajinal mikronize progesteron) benzer luteal hormon profillerine sahip olduğu gösterilmiştir.

Erken gebeliğin desteklenmesinde östradiol ve progesteron konsantrasyonları önemlidir ve korpus luteum fonksiyonunu yansıtmaktadır. Kültür ortamında gelişen blastokist fertilizasyon sonrası 7-8. günde hCG üretebilmekte ve salabilmektedir (Lopata 1989). Embriyo preimplantasyon sinyal yeteneğine sahiptir, bu nedenle muhtemelen uterin kaviteden ovaryuma iletilen hCG ile korpus luteumun stimülasyonu nedeniyle maternal hCG'nin tespit edilmesinden önce yüksek estradiol ve progesteron düzeyleri maternal kanda ölçülebilir (Stewart 1993). Çalışmamızda embriyo transferinden 12 gün sonra 54 hastada β -hCG (+), 74 hastada ise (-) bulundu. Gruplar gözetilmeksizin β -hCG sonucuna göre hastalar karşılaştırıldığında BMI, siklusun 2. günü bakılan FSH ve E2 değeri, toplanan oosit sayısı, kullanılan ortalama gonadotropin dozu, OPU günü bakılan

E2 değeri, OPU günü bakılan endometrium kalınlığı açısından fark izlenmedi. Ancak hastaların yaşı β -hCG (+) olan grupta (-) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha gençti (31.96 ± 5.773 'e karşılık 29.67 ± 5.713 , $p=0.019$). Siklusun 2. günü bakılan LH değeri β -hCG (-) olan grupta (+) olanlara göre istatistik olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (4.11 ± 8.540 'a karşılık 4.26 ± 3.527 , $p=0.013$). Transfer edilen embriyo sayısı β -hCG (+) grupta (-) olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (1.59 ± 0.494 'e karşılık 1.85 ± 0.359 , $p=0.002$). Embriyo transfer zamanı (gün) β -hCG (+) grupta (-) olanlara göre daha geçti (3.38 ± 1.094 'e karşılık 3.80 ± 1.122 , $p=0.035$). İndüksiyon süresi ise β -hCG (-) grupta (+) olanlara göre daha uzundur (9.76 ± 0.751 'e karşılık 10.19 ± 0.805 , $p=0.003$). Bu veriler ışığında IVF başarısı için yaşı en önemli faktör olduğu bir kez daha dikkati çekmektedir. Embriyo transfer zamanının β -hCG (+) grupta daha geç olması bu hastaların embriyolarının in vitro gelişiminin daha iyi olduğunu, ya da bu hastaların embriyo transferi için daha uzun süre beklemeye imkan verecek sayıda embriyoları geliştirdiğini düşündürebilir ancak hastaların her siklusta in vitro gelişen embriyo sayıları hasta dosyalarında belirtilmediğinden bu konuyla ilgili kesin sonuca varılamamaktadır. İndüksiyon süresinin β -hCG (-) grupta (+) olanlara göre daha uzun olması, indüksiyona daha kısa sürede cevap veren hastalarda daha fazla gebelik elde edildiğini düşündürmektedir.

Şimdiye kadar yapılan luteal faz desteğinde östrojen verilmesi görüşünü değerlendirmeyi hedefleyen çalışmalar ikna edici olmayan sonuçlara ulaşmıştır (Kolibianakis 2008).

6. SONUÇ

Çalışmamızda “Luteal Faz Desteğinde Östrojenin IVF-ICSI Antagonist Protokolde Gebelik Sonuçlarına Etkisi” infertilite tanıları, BMI’leri, toplanan oosit sayıları, kullanılan ortalama gonadotropin dozları, indüksiyon süreleri, OPU günü E2 değerleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan hastaların siklusun 2. günü hormon değerleri, embriyolojik verileri, gebelik sonuçlarıyla ilgili laboratuvar sonuçları ve klinik takipleri ışığında ortaya koyulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
2. Siklusun 2. günü bakılan FSH, LH ve E2 değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
3. Embriyo transfer zamanı (gün) kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulundu.
4. OPU günü bakılan E2 değeri çalışma grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu ($p=0.056$).
5. OPU günü bakılan endometrium kalınlığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulundu.
6. β -hCG (+) olan hastaların çoğu kontrol grubunda olmakla birlikte β -hCG (+)’liği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
7. Biyokimyasal gebelik izlenen hastaların çoğu kontrol grubunda olmakla birlikte biyokimyasal gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
8. Klinik gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
9. Devam eden gebelik açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
10. Abortus açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
11. Transfer edilen embriyo kalitesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

12. Çalışma ve kontrol grubu gözetilmeksizin tüm hastalar içinde β -hCG (+) olanlarda (-) olanlara göre;

- a. Hastaların yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha gençti.
- b. Siklusun 2.günü bakılan LH değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü.
- c. Transfer edilen embriyo sayısı daha fazlaydı.
- d. Embriyo transfer zamanı (gün) daha uzundu.
- e. İndüksiyon süresi daha kısaydı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması, örnekleminin sınırlı olması, arşiv kayıtlarından canlı doğum sayılarına ulaşamamasıdır. Çalışmamızda GnRH antagonist protokol luteal faz desteğinde östrojen kullanımının gebelik sonuçları açısından olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisi izlenmemiştir. Gebelik oranları kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışma grubundan daha fazladır. Bu eğilimin istatistiksel olarak anlamsız oluşu örneklemin sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir. IVF'te esas başarı ölçütü canlı doğum sayısı ile ifade edilirse bunu ifade etmek için hastaların uzun dönem gebelik kaydı sonuçlarına ihtiyaç vardır. Daha objektif bir değerlendirme için daha geniş örnekleme olan, demografik özellikleri daha homojen dağılım gösteren hasta gruplarını inceleyen, canlı doğum sayılarını karşılaştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, et al. Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod* 2008; 23:857.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, et al. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2005; 20:3114.
- Abou-Setta AM, Peters LR, D'Angelo A, et al. Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8:CD006567.
- Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015; 103:33.
- Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD002808.
- Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Proctor M. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for ovulation induction in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003719.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD001750.
- Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, George M, Nelson LM, Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles, *Hum Reprod* 13:1144, 1998.
- Anckaert E, Smits J, Schiettecatte J, et al. The value of anti-Mullerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Hum Reprod* 2012; 27:1829.
- Andersen AN, Witjes H, Gordon K, et al. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod* 2011; 26:3413.
- Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, et al. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013; 99:1644.
- Armstrong S, Arroll N, Cree LM, et al. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD011320.
- Arslan M, Bocca S, Mirkin S, et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril* 2005; 84:555.
- Auletta FJ, Flint APF, Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis, *Endocr Rev* 9:88, 1988.
- Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2010; 94:1410.

- Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79:1091.
- Barbieri, RL. Assisted Reproduction. In *Reproductive Endocrinology*, 4th edition, Yen, SSC, Jaffe, RB, Barbieri, RL (eds), Saunders, Philadelphia, 1999, p 603. Graphic 76439 Version 1.0
- Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:261.
- Barlow P, Englert Y, Puissant F, et al. Fertilization failure in IVF: why and what next? *Hum Reprod* 1990; 5:451.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
- Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustin S, Loumaye E, Fauser BC. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4186, 2003.
- Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008571.
- Bentin-Ley U. Relevance of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation. *Hum Reprod* 15 (Suppl 6):67, 2000.
- Bergh C, Lindenberg S, Nordic Crinone Study Group. A prospective randomized multicentre study comparing vaginal progesterone gel and vaginal micronized progesterone tablets for luteal support after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2012; 27:3467.
- Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357:2075.
- Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, et al. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 2015; 313:255.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
- Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009; 91:705.
- Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26.

- Brown J, Buckingham K, Abou-Setta AM, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD006107.
- Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 85:728.
- Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources. <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm> (Accessed on August 24, 2015).
- Cheong YC, Dix S, Hung Yu Ng E, et al. Acupuncture and assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD006920.
- Christenson LK, Stouffer RL, Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone/chorionic gonadotropin stimulation of vascular endothelial factor production by macaque granulosa cells from preand periovulatory follicles, *J Clin Endocrinol Metab* 82:2135, 1997.
- Chung K, Fogle R, Bendikson K, et al. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of exogenous gonadotropins is not sufficient to induce multiple follicle development. *Fertil Steril* 2011; 95:317.
- Combelles CM, Orasanu B, Ginsburg ES, Racowsky C. Optimum number of embryos to transfer in women more than 40 years of age undergoing treatment with assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005; 84:1637.
- Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, et al. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* 2015; 103:939.
- Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23:310.
- Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertil Steril*. 2003a;79:316–21.
- Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature* 2010; 465:82.
- Csapo AI, Pulkkinen M, Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. *Luteectomy evidence, Obstet Gynecol Surv* 33:69, 1978.
- Csapo AL, Pulkkinen MO, Wiest WG, Effects of luteectomy and progesterone replacement in early pregnant patients, *Am J Obstet Gynecol* 115:759, 1973.
- Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS, Pollard JW, Lessey BA, Stewart CL, Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation, *Proc Natl Acad Sci USA* 93:3115, 1996.
- Das SK, Wang X-N, Paria BC, Damm D, Abraham JA, Klagsbrun M, Andrews GK, Dey SK, Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporarily by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation, *Development* 120:1071, 1994.
- Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004830.

- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC, Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging, *Fertil Steril* 77:357, 2002.
- De Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie D, Massal M, Milgrom E, Frydman R, Bouchard P. Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:322-331.
- De Ziegler, D and Bouchard, P. Understanding endometrial physiology and menstrual disorders in the 1990s. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1993; 5: 378–388.
- De-Hertogh, R, Vanderheyden, I, Glorieux, B, and Ekka, E. Oestrogen and progesterone receptors in endometrium and myometrium at the time of blastocyst implantation in pregnant diabetic rats. *Diabetologia.* 1989; 32: 568–572.
- Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2075.
- Derks RS, Farquhar C, Mol BW, et al. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007682.
- Dickson SE, Fraser HM, Inhibition of early luteal angiogenesis by gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment in the primate, *J Clin Endocrinol Metab* 85:2339, 2000.
- Dyer C. UK is set to allow mitochondrial donation after MPs vote in favour. *BMJ* 2015; 350:h657.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):554-61. Epub 2007 Aug 2.
- Eun Mi Chang & Ji Eun Han & Hyung Jae Won & You Shin Kim & Tae Ki Yoon & Woo Sik Lee. Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in invitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* (2012) 29:225–230.
- European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2607.
- Evers JL, Larsen JF, Gnany GG, Sieck UV. Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration. *Fertil Steril* 1988; 49:278.
- Fanchin R, CunhaFilho JS, Schonauer LM, Kadoch IJ, CohenBacri P, Frydman R. Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertil Steril.* 2003 Feb;79(2):316-21.
- Fanchin R, Salomon L, CasteloBranco A, Olivennes F, Frydman N, Frydman R. Luteal estradiol pretreatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 2003b;18:2698–703.
- Fanchin, R., Righini, C., Schönauer, L., Olivennes, F., Cunha Filho, J., Frydman, R. Vaginal versus oral E2 administration: effects on endometrial thickness, uterine perfusion, and contractility. *Fertil Steril.* 2001;76:994–998.
- Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J, 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, *Hum Reprod* 20:923, 2005.

- Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D., Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2000 Apr;73(4):761-6.
- Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM, Tournaye H, Papanikolaou EG, Donoso P, Devroey P. The luteal phase of recombinant follicle stimulating hormone/ gonadotropin releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril* 2006;87:504–508.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26:1616.
- Filicori M, Butler JP, Crowley WF, Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion, *J Clin Invest* 73:1638, 1984.
- Forman, R, Fries, N, Testart, J, Balaish-Allan, J, Hazout, A, and Frydman, R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentration on embryo implantation. *Fertil Steril*. 1988;49: 118–122.
- Formigli L, Formigli G, Roccio C, Donation of fertilized uterine ova to infertile women, *Fertil Steril* 47:162, 1987.
- Fraser HM, Lunn SF, Morris KD, Deghenghi R, Initiation of high dose gonadotrophin-releasing hormone antagonist treatment during the late follicular phase in the macaque abolishes luteal function irrespective of effects upon the luteinizing hormone surge, *Hum Reprod* 12:430, 1997.
- Fraser HM, Wilson H, Wulff C, Rudge JS, Wiegand SJ, Administration of vascular endothelial growth factor trap in the 'postangiogenic' period of the luteal phase causes rapid functional luteolysis and endothelial death in the marmoset, *Reproduction* 132:589, 2006.
- Friden BE, Runesson E, Hahlin M, Brannstrom M, Evidence for nitric oxide acting as a luteolytic factor in the human corpus luteum, *Mol Hum Reprod* 6:397, 2000.
- Friedler S1, Gilboa S, Schachter M, Raziell A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jan;12(1):27-32.
- Fritz, M.A, Westfahl, P.K, and Graham, R.L. The effect of luteal phase estrogen antagonist on endometrial development and luteal function in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 1006–1013.
- Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010; 93:89.
- Fukuda MN, Sugihara K, Signal transduction in human embryo implantation, *Cell Cycle* 6:1153, 2007.
- Gardner D.K., *In Vitro Fertilizasyon Pratik Yaklaşım (2007) (Çeviri editörü: Hasan Serdaroğlu) (1.Baskı) Doğan Tıp Kitabevi; 19.*
- Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90:2116.

- Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD008528.
- Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, Spurr-Michaud S, Allcorn S, Stavreus-Evers A, Gemzell K, MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence, *Biol Reprod* 78:132, 2008.
- Glujovsky D, Pesce R, Fiszaj G, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD006359.
- Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD002118.
- Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G, Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility, *Hum Reprod* 18:1959, 2003.
- Gnoth C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23:1359.
- Goldstein, D, Zuckerman, H, Harpaz, S, Barkai, J, Geva, A, Gordon, S et al. Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertil Steril*. 1982; 37: 348–354.
- Gore BZ, Caldwell B, Speroff L, Estrogen-induced human luteolysis, *J Clin Endocrinol Metab* 36:615, 1973.
- Gorkemli H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(3):140-4. Epub 2004 Jun 15.
- Gorman GS, Grady JP, Ng Y, et al. Mitochondrial donation--how many women could benefit? *N Engl J Med* 2015; 372:885.
- Griesinger G, Venetis CA, Marx T, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90:1055.
- Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, et al. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Hum Reprod Update* 2011; 17:501.
- Groeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, et al. Preconceptional low-dose aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. *Hum Reprod* 2013; 28:1480.
- H.M. Fatemi, E.M. Kolibianakis, M. Camus, H. Tournaye, P. Donoso, E. Papanikolaou and P. Devroey. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2006 Oct;21(10):2628-32. Epub 2006 Jul 20.

- Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod* 2009; 24:1436.
- Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL, Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies, *Obstet Gynecol* 62:574, 1983.
- Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, et al. Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82:1323.
- Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ, Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation, *J Clin Endocrinol Metab* 91:4057, 2006.
- Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, et al. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005a; 20:163.
- Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, et al. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87:764.
- Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005b; 83:291.
- Hill MJ, Levens ED, Levy G, et al. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97:1108.
- Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L Jr, et al. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril* 1988; 49:726.
- http://www.cdc.gov/art/ART2010/PDFs/ART_2010_National_Summary_Report.pdf.
- http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F85802&topicKey=OBGYN%2F7404&rank=1~80&source=see_link&search=luteal+phase+support&utdPopup=true
Graphic 85802 Version 2.0 Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, 2013.
- Huang Z, Li J, Wang L, et al. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD009391.
- Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008; 89:749.
- Hugues JN, Cedrin Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod Update*. 1998;4:83–101. doi: 10.1093/humupd/4.1.83.
- Hull MG. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47:99.

- Hutchinson JS, Zeleznik AJ, The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle, *Endocrinology* 115:1780, 1984.
- Hutchinson-Williams K, Lunenfeld B, Diamond M, Lagy G, Boyers S, De Cherney A. Human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone profiles in conception and non-conception cycles in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989;52:441-445.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, et al. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014; 20:560.
- Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16:696.
- Ireland JJ, Richards JS. Acute effects of estradiol and folliclestimulating hormone on specific binding of human [125I] iodofolliclestimulating hormone to rat ovarian granulosa cells in vivo and in vitro. *Endocrinol.* 1978;102:876–83.
- Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82:180.
- Jee BC, Suh CS, Kim SH, et al. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 93:428.
- Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002125.
- Jones GES, Delfs E, Endocrine patterns in term pregnancies following abortion, *JAMA* 146:1212, 1951.
- Jung, H. and Roh, H.K. The effects of E2 supplementation from the early proliferative phase to the late secretory phase of the endometrium in hMG-stimulated IVF-ET. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17: 28–33.
- Kaser DJ, Racowsky C. Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2014; 20:617.
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:530.
- Kissin DM, Kawwass JF, Monsour M, et al. Assisted hatching: trends and pregnancy outcomes, United States, 2000-2010. *Fertil Steril* 2014; 102:795.
- Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril* 2005; 84:435.
- Kohls G, Ruiz F, Martínez M, et al. Early progesterone cessation after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2012; 98:858.
- Kolb BA, Najmabadi S, Paulson RJ. Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67:625.

- Kolibianakis EM, Devroey P. Blastocyst culture: facts and fiction. *Reprod Biomed Online* 2002a Nov-Dec;5(3):285-93.
- Kolibianakis EM, Devroey P. The luteal phase after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2002b;5(Suppl 1):26– 35.
- Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotrophins for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1346-54.
- Kroon B, Hart RJ, Wong BM, et al. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD008995.
- Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1:CD004829.
- Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 85:1714.
- Kyrou D, Fatemi HM, Zepiridis L, et al. Does cessation of progesterone supplementation during early pregnancy in patients treated with recFSH/GnRH antagonist affect ongoing pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2011; 26:1020.
- Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 91:749.
- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22:766.
- Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet* 2012; 379:521.
- Ledger WL, Anumba D, Marlow N, et al. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG* 2006; 113:21.
- Leipheimer RE, BonaGallo A, Gallo RV. Influence of estradiol and progesterone on pulsatile LH secretion in 8day ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 1986;43:300–7.
- Lejeune, B, Camus, M, Deschacht, J, and Leroy, F. Differences in the luteal phase after failed or successful in vitro fertilization and embryo replacement. *J In Vitro Fert Embryo Transfer*. 1986; 3:358–365.
- Lewin, A, Benshushan, A, Mezker, E, Yanai, N, Shenker, J.G, and Goshen, R. The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization-embryo transplant cycles(a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support) . *Fertil Steril*. 1994; 62:121–125.
- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64:991.

- Lopata A, Hay D, The surplus human embryo: its potential for growth, blastulation, hatching, and human chorionic gonadotropin production in culture, *Fertil Steril* 51:984, 1989.
- Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* 2003; 79:1051.
- Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1372-6.
- Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl*. 2000;55:101-8.
- Macones GA, Schemmer G, Pritts E, et al. Multifetal reduction of triplets to twins improves perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:982.
- Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod* 2006; 21:2729.
- Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006919.
- Maheshwari A, Kalampokas T, Davidson J, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100:1615.
- Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010; 94:785.
- Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009; 360:236.
- Mansour RT, Rhodes CA, Aboulghar MA, et al. Transfer of zona-free embryos improves outcome in poor prognosis patients: a prospective randomized controlled study. *Hum Reprod* 2000; 15:1061.
- Martel D, Frydman R, Glissant M, Maggioni C, Roche D, Psychoyos A, Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment, *J Endocrinol* 114:319, 1987.
- Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, et al. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1996; 65:1238.
- McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC, Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event, *Physiol Rev* 79:263, 1999.
- Meldrum DR, Silverberg KM, Bustillo M, Stokes L. Success rate with repeated cycles of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 69:1005.
- Meldrum, DR. Assisted Reproductive Technology: Clinical Aspects. In: *Essentials of Reproductive Medicine*. Hillier, SG, Kitchener, HC, Neilson, JP (eds) WB Saunders, Philadelphia, 1996.

- Mochtar, M.H, Hogerzeil, H.V, and Mol, B.W.J. Progesterone alone versus progesterone combined with hCG as luteal support in GnRHa/hMG induced IVF cycles(a randomized clinical trial) . Hum Reprod. 1996; 11: 1602–1605.
- Mol BW, Verhagen TE, Hendriks DJ, et al. Value of ovarian reserve testing before IVF: a clinical decision analysis. Hum Reprod 2006; 21:1816.
- Molloy D, Harrison K, Breen T, Hennessey J. The predictive value of idiopathic failure to fertilize on the first in vitro fertilization attempt. Fertil Steril 1991; 56:285.
- Morton H, Rolfe BE, Cavanagh AC, Early pregnancy factor, Seminars Reprod Endocrinol 10:72, 1992.
- Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland I, Fritz MA, A critical reanalysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating: a systematic study of the secretory phase in normally cycling, fertile women, Fertil Steril 81:1333, 2004.
- Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? BJOG 2004; 111:1248.
- Nagy Z, Liu J, Cecile J, et al. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1995; 63:808.
- Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z, The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro, Fertil Steril 55:114, 1991.
- Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. Fertil Steril 2015; 103:923.
- Nippoldt T, Reame N, Kelch R, Marshall J. The roles of estradiol and progesterone in decreasing luteinizing hormone pulse frequency in the luteal phase of the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:67-76.
- Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grove D. Luteal phase support in in-vitro fertilization: a meta-analysis of randomized trials. Gynecol Obstet Invest 2005;60:67-74.
- Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2002; 17:357.
- Pabuccu R, Akar ME. Luteal phase support in assisted reproductive technology. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:277–81.
- Pados G, Devroey P. Luteal phase support. Assist Reprod Rev 1992; 2:148.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340:17.
- Paulson RJ, Marrs RP. Ovulation stimulation and monitoring for in vitro fertilization. Curr Probl Obstet Gynecol Infert 1986; 10:497.
- Paulson RJ, Sachs J. Rewinding Your Biological Clock: Motherhood Late in Life, WH Freeman and Company, New York 1998. Copyright © 1998. Graphic 82492 Version 2.0.

- Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, et al. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility. *Fertil Steril* 1992; 58:551.
- Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1990; 53:870.
- Peluso JJ, Romak J, Liu X, Progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) is the mediator of progesterone's antiapoptotic action in spontaneously immortalized granulosa cells as revealed by PGRMC1 small interfering ribonucleic acid treatment and functional analysis of PGRMC1 mutations, *Endocrinology* 149:534, 2008.
- Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77:318–323.
- Plouffe L, Jr., White EW, Tho ST, Sweet CS, Layman LC, Whitman GF, McDonough PG, Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: have we made any progress in the past 10 years?, *Am J Obstet Gynecol* 167:313, 1992.
- Polanski LT, Coelho Neto MA, Nastri CO, et al. Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:394.
- Pollard JW, Hunt JS, Wiktor-Jedrzejczak W, Stanley ER, A pregnancy defect in the osteopetrotic (op/op) mouse demonstrates the requirement for CSF-1 in female fertility, *Dev Biol* 148:273, 1991.
- Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril* 2011; 96:1058.
- Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 94:2083.
- Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Hum Reprod.* 2000 Jun;15 Suppl 1:129-48.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Blastocyst production and transfer in clinical assisted reproduction. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 1:S149.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 90:S66.
- Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2008; 90:S163.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008; 89:789.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, *Fertil Steril* 90(Suppl 5):S60, 2008.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertil Steril* 2014; 102:348.
- Priehl G, Diedrich K, van der Ven HH, et al. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate/oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective and randomized controlled trial. *Hum Reprod* 1992; 7 Suppl 1:1.
- Pritts EA, Atwood AK, Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials, *Hum Reprod* 17:2287, 2002.
- Psychoyos A, Uterine receptivity for nidation, *Ann NY Acad Sci* 476:36, 1986.
- Quinn C, Ryan E, Claessens EA, Greenblatt E, Hawrylyshyn P, Cruickshank B, Hannam T, Dunk C, Casper RF, The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window, *Fertil Steril* 87:1015, 2007.
- Raffi F, Shaw RW, Amer SA. National survey of the current management of endometriomas in women undergoing assisted reproductive treatment. *Hum Reprod* 2012; 27:2712.
- Raga F, Casañ EM, Bonilla-Musoles F, Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I regulation of interleukin (IL)-1 β and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells, *J Obstet Gynaecol Res* 34:464, 2008.
- Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimüllerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2014; 101:1012.
- Richter KS, Shipley SK, McVeary I, et al. Cryopreserved embryo transfers suggest that endometrial receptivity may contribute to reduced success rates of later developing embryos. *Fertil Steril* 2006; 86:862.
- Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, et al. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83:37.
- Roque M, Lattes K, Serra S, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 99:156.
- Roque M, Valle M, Guimarães F, et al. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2015; 103:1190.
- Rosenwaks Z, Donor eggs: their application in modern reproductive technologies, *Fertil Steril* 47:895, 1987.
- Rothchild I, The corpus luteum revisited: are the paradoxical effects of RU486 a clue to how progesterone stimulates its own secretion?, *Biol Reprod* 55:1, 1996.
- S. Temel Ceyhan, M.D., Mustafa Basaran, M.D., Namık Kemal Duru, M.D., Ali Yılmaz, M.D., Ümit Göktolga, M.D., Iskender Baser, M.D. Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study *Fertil Steril*. 2008 Jun;89(6):1827-30. Epub 2007 Dec 11.
- Saadat P, Boostanfar R, Slater CC, et al. Accelerated endometrial maturation in the luteal phase of cycles utilizing controlled ovarian hyperstimulation: impact of gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists. *Fertil Steril* 2004; 82:167.

- Saadat P, Slater CC, Jain JK, et al. Treatment-associated serum FSH levels in very poor responders to ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20:395.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992; 268:1275.
- Sauer MV, Paulson RJ. Pelvic abscess complicating transcervical embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:148.
- Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Martínez-Salazar J, Requena A, Garcia-Velasco JA. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2190-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.021. Epub 2008 Jan 14.
- Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, et al. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD004379.
- Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Contrasting patterns in in vitro fertilization pregnancy rates among fresh autologous, fresh oocyte donor, and cryopreserved cycles with the use of day 5 or day 6 blastocysts may reflect differences in embryo-endometrium synchrony. *Fertil Steril* 2008; 89:20.
- Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril* 2011; 96:344.
- Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10:148.
- Simón C, Gimeno MJ, Mercader A, Francés A, Velasco JG, Remohi J, Polan ML, Pellicer A, Cytokines–adhesion moleculesinvasive proteinases. The missing paracrine/autocrine link in embryonic implantation?, *Mol Hum Reprod* 2:405, 1996.
- Siristatidis CS, Dodd SR, Drakeley AJ. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD004832.
- Smith SK, Lenton EA, Cooke ID, Plasma gonadotrophin and ovarian steroid concentrations in women with menstrual cycles with short luteal phase, *J Reprod Fertil* 75:363, 1985.
- Smitz, J, Devroy, P, Camus, M, Deschacht, J, Khan, I, Staessen, C et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRh-agonist/hMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod*. 1988; 3: 585–590.
- Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Summary Report 2012 https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0 (Accessed on August 24, 2015).
- Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007; 87:1253.

- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr, Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition, *J Clin Endocrinol Metab* 93:3478, 2008.
- Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, et al. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril* 2007; 87:74.
- Speroff L., Fritz M.(2014) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (Çeviri editörü: G.Serdar Günalp) (8.Baskı) Güneş Tıp Kitabevi; 121-140/1137/1367-1368).
- Stadtmauer L, Silverberg KM, Ginsburg ES, et al. Progesterone vaginal ring versus vaginal gel for luteal support with in vitro fertilization: a randomized comparative study. *Fertil Steril* 2013; 99:1543.
- Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren B-M, Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors, *Fertil Steril* 76:782, 2001.
- Stephens PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2:366.
- Stephens PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 1:880.
- Stern JE, Goldman MB, Hatasaka H, et al. Optimizing the number of cleavage stage embryos to transfer on day 3 in women 38 years of age and older: a Society for Assisted Reproductive Technology database study. *Fertil Steril* 2009; 91:767.
- Steward RG, Lan L, Shah AA, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014; 101:967.
- Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Kontgen F, Abbondanzo SJ, Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor, *Nature* 359:76, 1992.
- Stewart DR, Overstreet JW, Nakajima ST, Lasley BL, Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab* 76:1470, 1993.
- Stouffer RL, Progesterone as a mediator of gonadotrophin action in the corpus luteum: beyond steroidogenesis, *Hum Reprod Update* 9:99, 2003.
- Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17:1141.
- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S, Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion, *Am J Obstet Gynecol* 148:140, 1984.
- Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010; 25:418.
- Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011; 26:1768.

- Tachibana M, Sparman M, Sritanandomchai H, et al. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature* 2009; 461:367.
- Takekida S, Matsuo H, Maruo T. GnRH agonist action on granulosa cells at varying follicular stages. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;202:155–64. doi: 10.1016/S0303-7207(03)00077-7.
- Tavaniotou A1, Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reprod Biomed Online.* 2006 Sep;13(3):326-30.
- Taylor AE, Houry RH, Crowley WF Jr. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:240.
- Tho PT, Byrd JR, McDonough PG, Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion, *Fertil Steril* 32:389, 1979.
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55:784.
- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y, Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women, *Hum Reprod* 22:1837, 2007.
- Tsompou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92:75.
- Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O, A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortions: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies, *Hum Reprod* 8:7640, 1993.
- Ubaldi F, Bourgain C, Tournaye H, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril* 1997;67:521–526.
- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD009154.
- van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16:577.
- van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79:482.
- van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, Themmen AP, te Velde ER, Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition, *Menopause* 11:601, 2004.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER, Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study, *Fertil Steril* 83:979, 2005.

- van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD001301.
- Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2006; 107:183.
- van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 80:1086.
- Vega M, Urrutia L, Iniguez G, Gabler F, Devoto L, Johnson MC, Nitric oxide induces apoptosis in the human corpus luteum in vitro, *Mol Hum Reprod* 6:681, 2000.
- Wang XN, Greenwald GS. Synergistic effects of steroids with FSH on folliculogenesis, steroidogenesis and FSH- and hCG-receptors in hypophysectomized mice. *J Reprod Fertil*. 1993 Nov;99(2):403-13.
- Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study, *Fertil Steril* 79:577, 2003.
- Wulff C, Wilson H, Lague P, Duncan WC, Armstrong DG, Fraser HM, Angiogenesis in the human corpus luteum: localization and changes in angiopoietins, tie-2, and vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid, *J Clin Endocrinol Metab* 85:4302, 2000.
- Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100:1594.
- Yang BC, Uemura T, Minaguchi H. Effects of a gonadotropin releasing hormone agonist on oocyte maturation, fertilization, and embryonal development of mice. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12:728–32. doi: 10.1007/BF02212901.
- Yeh JS, Steward RG, Dude AM, et al. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2014; 102:399.
- Yoshimura Y, Nakamura Y, Ando M, Shiokawa S, Koyama N, Nanno T. Direct effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on the rabbit ovarian follicle. *Fertil Steril*. 1992;57:1091–7.
- Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 2005; 11:43.
- Younis S, Ezra Y, Sherman Y, Simon A, Schenker G, Laufer N. The effect of estradiol depletion during the luteal phase on endometrium development. *Fertil Steril* 1994;62:103-107.
- Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD008046.
- Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; 92:163.

Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492.

Zheng CH, Huang GY, Zhang MM, Wang W. Effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97:599.

