



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA IVF
SİKLUSLARI İÇİN GnRH ANTAGONİST UYGULAMA
FARKLILIKLARININ OVER CEVABINA,
FERTİLİZASYON VE GEBELİK ORANLARINA
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Feyza M. Güngör

Samsun
Mayıs, 2017



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA IVF
SİKLUSLARI İÇİN GnRH ANTAGONİST UYGULAMA
FARKLILIKLARININ OVER CEVABINA,
FERTİLİZASYON VE GEBELİK ORANLARINA
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Feyza M. Güngör

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet B. Çetinkaya

Samsun

Mayıs, 2017

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

.....tarafından Yrd. Doç. Dr. /Doç. Dr. /Prof. Dr.
..... Danışmanlığında hazırlanan
..... başlıklı bu çalışma
jürimiz tarafından /.... /.... tarihinde yapılan sınav ile
Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS / DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık sürecim boyunca bizlere en doğruyu öğretmek için durmaksızın çabalayan, yetişmemizde büyük emekleri bulunan saygıdeğer hocalarıma bir ömür boyu minnettar kalacağım.

Tezimin ortaya çıkışında, hazırlık, istatistik ve yazım aşamalarında hep fikrini aldığım, bana sonsuz ilgi ve sabır gösteren, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr. Mehmet B.Çetinkaya'ya müteşekkirim.

Tüp Bebek Ünitesi'ndeki hasta bilgileri, arşiv tarama ve Embriyoloji laboratuvarı'ndaki sınırsız destek ve yardımlarından ötürü Doç.Dr. Davut Güven'e, Doç.Dr. Devran Bildircin'a ve Doç. Dr. Bülent Ayas'a ve desteğini esirgemeyen tüm Tüp Bebek Ünitesi çalışanlarına şükran borçluyum. Asistanlığa başladığımız günden bu yana her türlü yardımımıza koşan, ilgi ve desteklerini hep gördüğüm Doç.Dr. Handan Çelik'e ve Doç.Dr. Miğraci Tosun'a minnet borçluyum. İstatistik aşamasındaki zamansız yardım taleplerimi hoşgörüyüyle karşılayan ve desteğini esirgemeyen Yard. Doç.Dr. Leman Tomak'a teşekkürü borç bilirim. Zorlu arşiv tarama sürecinde yardım için koşarak gelen asistan arkadaşlarım Dr. Tuğba Karabulut ve Dr. Sami Şahin'e yürekten sevgilerimi sunarım.

Beni yetiştirip büyüten ve bugünlere gelirken yaşadığım her türlü zorlukta yanımda olan annem, babam ve kardeşime; ilgi, anlayış ve desteğini asla esirgemeyen sevgili eşim Dr. Ahmet Güngör'e en gönülden sevgilerimi sunarım.

ÖZET
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA IVF SIKLUSLARI
İÇİN GnRH ANTAGONİST UYGULAMA FARKLILIKLARININ OVER
CEVABINA, FERTİLİZASYON VE GEBELİK ORANLARINA ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: PKOS olgularında, IVF (in vitro fertilizasyon) endikasyonu varlığında, kullanılan GnRH antagonistinin farklı başlangıç günü ve uygulama aralığının; gelişen dominant oosit sayısı, fertilizasyon ve gebelik oranlarını etkilenip etkilemediğinin değerlendirilerek IVF sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: İnfertilite nedeni başvuran ve polikistik over sendromu(PKOS) tanısı konulan 21-40 yaş arası 101 hasta dahil edilmiştir. Birinci gruptaki olgulara GnRH antagonist (Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonisti), indüksiyonun 4. Günü başlandı ve hastalara 24 saatte bir uygulandı. İkinci grupta GnRH antagonisti, indüksiyonun 4. günü başlandı, farklı olarak 22 saatte bir uygulandı. Üçüncü grupta GnRH antagonist indüksiyonun 5. günü başlandı ve 24 saatte bir uygulandı. Dördüncü grupta ise GnRH antagonist indüksiyonun 5. günü başlanıp ve 22 saat aralıklarla uygulandı. GnRH antagonisti birinci ve üçüncü grupta 17:00 - 19:00 saatleri arasında uygulandı. İkinci ve dördüncü grupta da bu saatlerde başladı ve uygulama saati her gün 2 saat erkene alındı.

Bulgular: Hastaların Oİ (ovülasyon indüksiyonu) sonucunda oluşan 14 mm ve üzeri gelişen dominant folikül sayıları, folikül sayısına göre gelişim yüzdeleri, tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Aynı şekilde Hcg (Human koryonik gonadotropin)günü bakılan serum estradiol, LH (Lüteinizan hormon) ve progesteron değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmada her iki birleştirilmiş gruptaki OPU (oosit toplama) sonrası elde edilen M2 (Metafaz 2) fazındaki toplam oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin M2 oosit ve dominant foliküle ulaşma yüzdesi, fetrilizasyon ve gebelik sonuçları kıyaslanmış ve istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır.

24 saatte bir uygulanan grup ile 22 saatte bir uygulanan grup arasında, OPU sonrası elde edilen M2 fazındaki toplam oosit sayısı için $p < 0,05$ gelmiştir.

Sonuç: Anagonistlere erken başlanmasının ve daha sık aralıklı uygulanmasının M2 oosit sayısı hariç IVF sonuçlarını, fertilizasyon ve gebelik oranları etkilemediği görülmüştür. M2 oosit sayısı için anlamlı yorum yapmak için ise, çok sayıda hastanın katıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: GnRH Antagonist, PKOS, IVF



ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF GnRH ANTAGONIST APPLICATION DIFFERENCES FOR IVF CYCLES IN CASES WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME ON OVARIAN RESPONSE, FERTILIZATION AND PREGNANCY RATES

Objective: The objective of the study was to assess whether different starting days and application intervals of GnRH antagonist used in the case of IVF indication in PCOS cases affected the number of dominant oocytes, fertilization and pregnancy rates and to compare in vitro fertilization (IVF) results.

Material and method: 101 patients between the ages 21 and 40 who applied for infertility and who were diagnosed with polycystic ovarian syndrome were included in the study. The cases in the first group were started GnRH antagonist on the fourth day of induction and it was applied every 24 hours. GnRH antagonist was started on the fourth day of induction in the second group; however, it was applied every 22 hours. In the third group, GnRH antagonist was started on the fifth day of induction and it was applied every 24 hours. In the fourth group, GnRH antagonist was started on the fifth day of induction and it was applied every 22 hours. GnRH antagonist was applied between the hours 17:00 and 19:00 in the first and third group. It was started in the same hours in the second and fourth groups; however, the application hour was started two hours earlier every day.

Results: When the patients' numbers of dominant follicles which were 14 mm and over as a result of ovulation induction and developmental percentages based on the number of follicle numbers were compared for all groups, no statistically significant differences were found. Similarly, no statistically significant differences were found between serum estradiol, Lh and progesterone values checked on the day of Hcg.

The number of total oocytes in M2 phase obtained after OPU in both combined groups, the percentage of reaching M2 oocyte and dominant follicle for initial antral follicles, fertilization and pregnancy results were compared and no statistically significant differences were found.

Between the 24 hour group and the 22 hour group, p was < 0,05 for the number of total oocytes in M2 phase obtained after OPU.

Conclusion: It was found that starting antagonists earlier and applying them more frequently did not have an influence on IVF results, fertilization and pregnancy rates, except for M2 oocyte number. New studies with more numbers of patients are required to make significant interpretations about the M2 oocyte number.

Key Words: GnRH Antagonist, PKOS, IVF



KISALTMALAR

- **PKOS: Polikistik Over Sendromu**
- **LH: Lüteinleştirici Hormon**
- **FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon**
- **IVF: In Vitro Fertilizasyon**
- **hCG: Human Koryonik Gonadotropin**
- **ICSI: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu**
- **OKK: Oosit kümülüs kompleksi**
- **OHSS: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu**
- **KOH: Kontrollü overyen hiperstimulasyon**
- **M2: Metafaz 2**
- **SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin**
- **Oİ: Ovülasyon indüksiyonu**
- **ART: Assisted reproductive technology (yardımlı üreme teknikleri)**
- **OPU: Oosit toplama**
- **IVM: in-vitromatürasyon**
- **hMG: human menapozal gonadotropin**
- **PN: pronukleus**
- **CC: Klomifen Sitrat**
- **RCT: Randomize kontrollü çalışmalar**
- **IUI: İntrauterin İnseminasyon**

TABLolar DİZİNİ

Tablo- 1: Embriyo kalitesi sınıflandırması

Tablo- 2: Demografik Özellikler

Tablo- 3: Demografik Özellikler-2

Tablo-4: Tedavi başlangıcındaki bazal hormonal değerler ve ultrason bulguları

Tablo-5: Tedavi başlangıcındaki bazal hormonal değerler ve ultrason bulguları -2

Tablo-6: Oosit Toplanmasından önce ultrason ve Hcg günü laboratuvar değerleri

Tablo-7: Oosit Toplanmasından önce ultrason ve Hcg günü laboratuvar değerleri-2

Tablo- 8: Oosit toplama işleminden sonra gelişen, m2 fazındaki oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin m2 oosite ve dominant foliküle ulaşma yüzdeleri, fertilizasyon oranı ve oluşan gebelikle ilişkili sonuçlar

Tablo- 9: Oosit toplama işleminden sonra gelişen, m2 fazındaki oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin m2 oosite ve dominant foliküle ulaşma yüzdeleri, fertilizasyon oranı ve oluşan gebelikle ilişkili sonuçlar-2

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
KISALTMALAR	IX
TABLolar DİZİNİ	X
İÇİNDEKİLER	XI
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite.....	3
2.1.1 İnfertilite tanımı	3
2.1.2 İnfertilite nedenleri.....	3
2.2. Polikistik Over Sendromu	6
2.3. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi.....	8
2.4. PKOS ve Ovulasyon indüksiyon yöntemleri	11
2.5.PKOS ve IVF	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1.Ovulasyon indüksiyonu.....	16
3.3. İstatistik:.....	18
4.BULGULAR.....	19
4.1. Demografik Özellikler	19
Hastaların demografik özellikleri olarak yaşları, eşlerinin yaşları, vücut kitle indeksleri, daha önceki IVF- IUI denemeleri, infertilite süreleri değerlendirilmiş ve dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha sonra gün ve saat aynı olan gruplar birleştirilerek 4.-5. gün ve 22-24. saat aralıklarla antagonist uygulamaları karşılaştırılmıştır. (Tablo 2 ve 3)	19
4.3. Oosit Toplanmasından önce ultrason ve Hcg günü laboratuvar değerleri	20
4.4.Oosit toplama işleminden sonra gelişen, m2 fazındaki oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin m2 oosite ve dominant foliküle ulaşma yüzdeleri, fertilizasyon oranı ve oluşan gebelikle ilişkili sonuçlar	21
5.TARTIŞMA	23
6.SONUÇLAR	30
7.KAYNAKLAR	31

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

PKOS (Polikistik over sendromu), reproduktif yaştaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin bozukluktur ve anovulatuvar infertilitenin ana sebebidir.

Polikistik over sendromlu hastalar artan OHSS (Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu) riski nedeniyle, infertilite tedavisi açısından zor olgular olup, başarılı bir biçimde yönetmeyi ve tedavi etmeyi gerektirirler (1).Sendromun tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler geliştirilmiş olmasına rağmen, bu hastaların en uygun infertilite tedavisi, birçok tartışmalı konuyu içinde barındırmaktadır (2,3).

PKOS hastaları,KOH (Kontrollü overyen hiperstimulasyon) içinde birçok problemle karşılaşan infertil kadınlardır. Bu hastalarda LH (Lüteinizan hormon) hipersekresyonu ve hiperandrojenemi, düşük oosit kalitesiyle, bozulmuş implantasyonla ve klinik gebelikle, artmış düşükler ile yakından ilişkilidir(4).

PKOS hastalarının (IVF in vitro fertilizasyon) protokollerinde KOH'tan önce ve KOH süresinde LH'yı baskılamak için GnRH agonistlerinin kullanımı önemlidir(5).

GnRH antagonistleri, hipo-östrojenik yan etkiler, flare-up etki, veya agonistlerin neden olduğu uzun dönem down regülasyon oluşturmaksızın, KOH esnasında LH artışını önlemek için kullanılır. GnRH antagonistleri, pituiter GnRH reseptörlerine kompetitif bağlanarak doğrudan ve hızlı bir biçimde gonadotropin salımını inhibe edebilirler. Bu özellik foliküler evre boyunca herhangi bir zamanda kullanımına imkan verir (6).

GnRH antagonistlerine başlamak için en uygun zamanın belirlenmesi sorunu, çeşitli çalışmaların konusu olmuştur. En yaygın tedavi türü, sabit (fiks) protokol diye isimlendirilir ve bu protokolde, gonadotropinli stimülasyonun 6. gününde antagonistler başlanılır.

Buna karşın, antagonist enjeksiyonunun sayısını ve stimülasyonun süresini azaltmak için esnek (flexible) protokol uygulamaya konulmuştur (7,8).

Her ne kadar GnRH antagonist protokolü tüm dünyada yaygın bir biçimde kullanılmaktaysa da, bazı infertilite merkezlerinde, ilaç maliyetleri ve infertilite

uzmanları arasında bu konuda pratik deneyim sahibi olanların azlığı gibi nedenlerden dolayı çok popüler değildir. Bundan dolayı, yapılan çalışmaların çoğu, OHSS vakasını azaltmak için PKOS hastalarında antagonist uygulanmasına odaklanılmışlardır (9).

Çalışmamızda, PKOS olgularında, IVF endikasyonu varlığında, kullanılan GnRH antagonistinin farklı başlangıç günü ve uygulama aralığının; gelişen dominant oosit sayısı, fertilizasyon ve gebelik oranlarını etkilenip etkilemediğinin değerlendirilerek IVF sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1 İnfertilite tanımı

Düzenli olarak bir sene korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalmamasına **infertilite** denir. İnfertilite, daha önceden hiç gebelik oluşmaması olan primer infertilite ve en az bir gebelik sonrası gebe kalmamaması olan sekonder infertilite olarak ikiye ayrılır. Fekundabilite gebe kalma yeteneğidir. Fertil kadınlarda aylık spontan gebe kalma olasılığı % 20-25 arasındadır.

İnfertilite üreme çağındaki çiftlerin % 10 – 15 'inde görülür. Bir yıl içinde gebe kalamayan çiftler infertilite açısından değerlendirilmelidir. Bazı özel durumlarda bu değerlendirme için bir sene beklemek uygun olmaz. Anovülatuar bir kadın ya da ağır pelvik inflamatuvar hastalığı olan bir kadında değerlendirmeye hemen başlanır. Ayrıca fekundabilite büyük oranda **yaşa bağlı olduğu için**, 40 yaşından bazı uzmanlara göre de 35 yaşından sonra **değerlendirme için sadece 6 ay beklemek yeterli olacaktır.** (10).

2.1.2 İnfertilite nedenleri

İnfertilitenin en sık rastlanan nedenleri, ovulatuvar disfonksiyon (yaşa bağlı olan ya da olmayan) , fallop tüpü anormallikleri (pelvik adezyonlara ve enfeksiyonlara bağlı) , endometriosis, uterin anormallikler (konjenital ya da edinilmiş) ve servikal faktörlerdir (11).

2.1.2.1 Ovaryen faktor

Anovülasyonun sebeplerine yönelik genel değerlendirme yaptıktan sonra bütün kadınlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün belirli tanı kriterlerine göre sınıflandırılır.

WHO Grup 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovülasyon. **Bu hasta gurubunda GnRH salgısı ya hiç yoktur ya da salgılanma paterni anormaldir. Bir diğer ihtimal de hipofizin GnRH ya duyarsız olmasıdır.** Stres, kilo kaybı, egzersiz, anoreksiya nervosa, Kallmann sendromunu örnek olarak verilebilir. WHO Grup 1 kadınlarda, **kafaiçi yer kaplayan lezyon olma ihtimaline karşın hipofizer görüntüleme istenmelidir.**

WHO Grup 2: Ögonadotropik östrojenik anovülasyon: Sayıca en çok olan grup bu gruptur. Anovulatuar kadınların % 75-85 ' i bu gruba dahildir. WHO Grup 2 kadınlara verilebilecek en sık görülen örnek PKOS lu kadınlardır. Obez olan PKOS'lu kadınlarda , başlangıç tedavisi olarak kilo vermek en iyi tedavidir. Çünkü sadece kilo vermeyle bile ovulasyon düzelebilir.

WHO Grup 3: Hipergonadotropik anovülasyon . Anovulatuar kadınların % 10-20 ' i bu gruptadır. Bu gruba örnek olarak verilebilecek hasta grubu , ovaryen folikülerin erken tükenmesine bağlı oluşan erken ovaryen yetmezliktir.

Hiperprolaktinematik Anovülasyon: Bu hastalarda var olan hiperprolaktinemi durumu, gonadotropin salgılanmasını inhibe eder. Ayırıcı tanıda bulunan hipotiroidi ve çeşitli ilaçlar ekarte edilir edilmez, yer kaplayıcı lezyon açısından da hipotalamik-hipofizer görüntüleme mutlaka istenmelidir. (12) .

2.1.2.2 Erkek faktoru:

2.1.2.2.1 Hipotalamik – hipofizer bozukluklar(%1-2): Kallmann sendromu, hiperprolaktinemi, hipofiz tümörleri, kronik hastalık

2.1.2.2.2 Primer gonadal bozukluklar (%30-40): Klinefelter sendromu, kriptorşidizm, varikosel, çevresel toksinler (sıcak, sigara, pestisid)

2.1.2.2.3 Sperm transport bozuklukları (%10-20): Epididimal obstrüksiyon, bilateral vas deferens yokluğu, kartagener sendromu, ejakulatuar disfonksiyon (spinal kord hastalığı)

2.1.2.2.4 İdiopatik (%40-50) (12)

2.1.2.3 Servikal faktor:

Normal siklus ortası servikal mukus sperm transportunu kolaylaştıran faktörlerdendir. Konjenital bazı servikal malformasyonlar ya da servikte geçirilmiş cerrahi bazen servikal stenozla sonuçlanır. Bu durum serviksin normal mukus üretmesine engel olur, bu da fertilitiyi olumsuz etkiler. (11).

2.1.2.4 Uterin faktor:

2.1.2.4.1 Konjenital anomaliler: Uterin septum, bikornuat uterus, unikornuat uterus ve uterus didelfistir. Bu anomalilerin gebelik komplikasyonları ile ilgisi belirgin olsa da, büyük bir uterin septum dışında gebe kalmaya olası etkilerini kanıtlamak zordur . Histeroskop ile oldukça basit bir şekilde çıkarılabileceği için, infertilite uzmanlarının çoğu bu anomaliler saptanmışa cerrahi tercih eder.

Dietilstilbesterol: Bu sentetik bir östrojendir. İn utero maruz kalındığında, vajinal adenozis ve küçük T şekilli uterusu neden olabilir.

2.1.2.4.2 Edinilmiş anomaliler:

Endometriyel polipler: İnfertil kadınlarda % 3-5 sıklığında görülür. 1 cm den küçük poliplerin bile çıkarılması, intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası gebelik oranlarını artırmıştır.

Leiomyomlar: Uterustaki bulunduğu yere bağlı olarak implantasyonu engel olabilir. İmplantasyon oranlarını yükseltmek ya da gebelik kaybı, ablasyo plasenta veya preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarını düşürmek için çıkarılması gereken myomları doğru olarak belirleyen, myomların sayı, büyüklük ve yerleşim yerine dayanan bir algoritim geliştirilmesi pek mümkün gözükmemektedir. Birçok uzman 5 cm'den daha büyük ya da toplamda bu hacme ulaşan çok sayıda küçük leiomyomun çıkarılması gerektiğini düşünmektedir.

Asherman Sendromu: İntrauterin adezyonların bulunduğu bir sendromdur. Enfeksiyon ve gebelik durumunun bir arada olduğu kadınlarda , eğer dilatasyon ve küretaj yapılacak olursa, bu grupta daha sık olarak Asherman sendromu görülür. Histeroskopik olarak adezyonların kesilmesi şeklinde bir tedavisi vardır. (10).

2.1.2.5 Tubal faktor:

Kronik pelvik ağrı ya da dismenore gibi şikayetleri olan kadınlarda bu durum, tubal obstrüksiyon ya da pelvik adezyonlara işaret edebilir. Ya da her ikisi de aynı kadında bulunabilir. Pelvik adezyonlar normal tuba hareketini , ovumun atılmasını ve döllenmiş yumurtanın kaviteye taşınmasına engel olabilir. Geçirilmiş pelvik enfeksiyon,

endometriosis ve geçirilmiş pelvik cerrahi gibi çok farklı durum, tubal hastalığa neden olabilir.(10) .

2.1.2.6 Açıklanamayan infertilite:

Uygun şartlarda 1 sene içinde gebelik elde edemeyen bir çiftte, titiz bir değerlendirme yapılmasına rağmen bir sebep bulunamadığında bu durum açıklanamayan infertilite diye adlandırılır. Nedeni büyük olasılıkla oosit, sperm ya da endometriumdaki fonksiyonel anormalliklerdir (13).

2.2. Polikistik Over Sendromu

PKOS, anovulasyonun en yaygın nedenidir. İnfertilite tedavisi arayan bütün çiftler arasında vakaların % 30'u anovulasyon yüzündendir (14);ve anovulasyonu olan kadınların % 90'ının PKOS olduğu tahmin edilmektedir(15). **PKOS'lu infertil kadınlar, infertilitenin diğer nedenlerinin kendilerinde olup olmadığının tesbiti için ayrıntılı bir infertilite değerlendirmesinden geçmelidir (16).**

PKOS'lu kadınların % 75' i, muhtemelen overyan steroidogenez ve oosit gelişme aşamalarındaki bozulma nedeniyle infertilite sorunu yaşarlar (17).

PKOS belirli bir endokrin hastalık değil, bazı belirti ve bulguların toplamı ile giden bir sendromdur (18).

PKOS adını çok yaygın olan hiperandrojenik kronik anovülasyonlu kadınlarda bulunan genişlemiş polikistik overlerden alır. Polikistik over görülme sıklığı androjen fazlalığı olan kadınlarda oldukça yüksek (>% 80) .Ancak normal kadınlarda % 8-25 oranında , OKS kullanan kadınlarda ise % 14 oranında PKOS görünümlü overler ultrasonda izlenebilir. (10).

İlk defa 1935 yılında tanımlanan PKOS, öncelikli olarak reproduktif yaştaki kadınları etkileyen sık görülen bir endokrin bozukluğudur (19).

Stein ve Leventhall adlı iki araştırmacı da amenore, hirsütizm ve büyük polikistik overleri bulunan 4 ü obez 7 hasta bildirmişlerdir. Araştırmacılar her iki overin $\frac{1}{2}$ ile $\frac{3}{4}$ ü çıkarıldığı bilateral wedge rezeksiyon sonucunda 7 hastanın hepsinde regüler menstrüasyonun yeniden başladığını ve ikisinin gebe kaldığını bildirmişlerdir. Kalınlaşmış over yüzeyinin foliküllerin yüzeye ulaşmasını ve atılmasını engellediğini öne sürmüşlerdir. Karakteristik polikistik overler kronik anovulatuvar durum yeteri kadar uzun süre persiste ettiğinde meydana gelir. Herhangi bir zaman diliminde anovulatuvar olan hastaların % 75 inde multikistik veya polikistik overler gelişecektir (18) .

Evrensel olarak kabul edilen tanı kriterleri geliştirme ihtiyacı, 2003'teki Rotterdam konsensüs toplantısına yol açmıştır. Bu toplantının sonucuna göre, PKOS tanısı üç ana kriterden en az ikisine dayalı olarak yapılmalıdır. Bu kriterler, oligo/anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtileri ve ultrasonda belirlenen polikistik overler, ve ek olarak diğer androjen artışı olan bozuklukların dışlanmış olması (20).

PKOS büyük olasılıkla çok sayıda genomik varyantların etkileşimini ve çevresel faktörlerin etkisini içeren poligenik bir hastalıktır (18) . Aynı zamanda PKOS, hiperandrojenizm, oligo/amenore, infertilite (21) ve overlerin kistik görünümü ile birlikte anılan bir hastalıktır.

Rotterdam kriterleri, PKOS'u, üç kriterden en az ikisinin varlığıyla tanımlar. En yaygın bir şekilde kabul edilen üç kriterşunlardır: oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ve polikistikoverler (2-9 mm arasında 12 den fazla folikül veya ovaryen volümün bir overde 10 ml den fazla olması). Bu kriterlere göre, PKOS'un yaygınlığı %15'tir (20).

Kronik anovulasyon, PKOS hastalarının ana problemidir. Düşük progesteron seviyesi-ovulasyonun olmaması ve dominant folikülün seçilememesine bağlı - , GnRH pulsallite artışına ve bunun sonucu olarak da, LH artmış serum konsantrasyonlarına yol açar (22). LH'nın artan konsantrasyonu, prematür mayoz bölünmeyi aktive edebilir, oosit nükleusuna zarar verebilir ve apoptoza neden olabilir (23). Bu aynı zamanda artmış düşük oranıyla da ilişkilidir.

PKOS üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur, tanısı diğer hiperandrojenemi nedenleri dışlandıktan sonra konulabilmektedir (24). Polikistik over sendromuna sahip olan hastalar sıklıkla overyan stimulusya aşırı bir yanıt vermekte ve bu hastalarda aşırı büyümüş overler, karında asit gelişimi, hemokonsantrasyon ve buna bağı böbrek fonksiyonlarında bozulma, oligüri ve bazen de akciğer ödemi ile karakterize OHSS ile daha sık olarak karşılaşılmaktadır (25). Ayrıca PKOS'lu hastalarda menstrüel siklusun başında LH seviyesi yüksektir. Yüksek LH ve bunun yanında yüksek progesteronun folikül ve oosit gelişimini olumsuz etkilediği bilinmektedir (26). Ovulasyon indüksiyonu için uygulanan rejimlerde GnRH agonist veya antagonistlerinin kullanılmasındaki temel hedef erken LH yükselmesini ve ovulasyonu önlemektir. GnRH antagonistleri iki şekilde rejime dahil edilebilir. Birincisi "sabit protokol" denilen ve GnRH antagonistinin ovulasyon indüksiyonun 6. gününde başlandığı protokoldür. İkincisi "esnek protokol" denilen ve GnRH antagonistinin en büyük folikül çapı 13-14 mm olunca ya da serum estradiol seviyesi 300-350 pg/ml'yi geçince başlandığı protokoldür. GnRH antagonistlerinin kullanıldığı bu protokollerde en sık karşılaşılan sorunlardan birisi erken dönemde serum LH ve progesteron seviyelerinde meydana gelen artış ve buna bağı olarak oosit ve endometrium üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabilecek "prematür lüteinizasyon"dur (26). PKOS hastalarında %2-35 arasında izlenir (27).

IVF tedavisi gören PKOS'lu kadınlarda OHSS görülme ihtimali daha fazladır(28).

2.3. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi

PKOS anovulasyonun en sık nedenidir demek doğru değildir, aksine PKOS çok değişik nedenlerden kaynaklanabilen kronik anovülasyon halinin bir sonucudur. Kronik anovulatuvar durum sonucunda ortaya çıkan bir tablonun bütünüdür (18).

20. yüzyılın erken dönemlerinde polikistik overlerin, infeksiyona bağı inflamasyondan, basıya bağı konjesyondan veya overin normal kan akımını bozan parsiyel torsiyondan veya ovaryan beslenmedeki anormalliklere bağı distrofiden kaynaklandığı yaygın hipotezler olarak kabul görmüştür (18).

Primatlarda ve kadınlarda yapılan çalışmalardan elde edilen diğer kanıtlar, kuvvetle **göstermektedir** ki, genetik ve/ veya çevresel faktörlerce uyarılmış artmış androjen konsantrasyonuna prenatal maruziyet, female fetuslarda bir şekilde hipofizer LH sekresyonunda artışla sonuçlanan GnRH pulse salınım programını değiştirerek, foliküler gelişim bozukluğuna ve ovaryan hiperandrojenizme neden olur. Kronik anovülasyon ve polikistik overin epilepsili kadınlarda daha sık görölmesi, sanral sinir sistemi disfonksiyonunun hipotalamik hipofizer ovaryan aksta nasıl bozulmaya neden olup anovulasyonla sonulandığıının başka bir örneğidir (18).

Dolaşan LH seviyesi ve onun FSH seviyeleriyle ilişkisi, sağlıklı kadınlara oranla, PKOS'lu kadınlarda **belirgin** derecede daha yüksektir (29).

İnsan reproduksiyonu üzerinde yüksek LH düzeylerinin potansiyel etkisine ilişkin çalışmalar, çelişkili sonuçlar içermektedir. Bazıları, yüksek LH seviyelerinin, potansiyel olarak, düşük oranda gebelik ve yüksek oranda düşük yapma oranları yanında, oosit maturasyonu ve fertilizasyona da olumsuz etkisi olduğunu öne sürmektedirler(30), azalmış gebelik oranları ve artmış düşük oranları ile birlikte(31). Buna karşın, başka bazı çalışmalar da, LH'nın, oosite veya embriyo kalitesine ya da fertilizasyon, implantasyon yahut gebelik oranlarına hiçbir olumsuz etkisinin olmadığını göstermektedir(32,33).

PKOS lu kadınlarda dolaşımda artan androjen seviyesi, östrojen ve progesteron feedback hassasiyetini azaltarak sürekli yüksek LH salınım frekansını sürdürmesini sağlar. **Düzenli siklusu olan PKOS'lu kadınlar normal over morfolojisi olan kadınlara kıyasla yüksek androjen ve insülin seviyesi, düşük SHBG (Seks hormon bağlayıcı globulin) seviyesine sahiptir** (18) .

PKOS'un temel etiyolojisi hala büyük ölçüde bilinmemektedir; fakat genetik ve çevresel faktörleri içine alan multifaktöriyel bir bozukluk olduğuna inanılmaktadır(34,35).

Karakteristik polikistik overler kronik anovulatuvar durum yeteri kadar uzun süre devam edince meydana gelir. **Belli bir süre anovulatuvar olan** hastaların % 75 inde multikistik veya polikistik overler gelişecektir (18).

Aktivin, inhibin ve insülin benzeri büyüme faktörleri, lokal otokrin ve parakrin mekanizmalar yolu ile **etki gösterirler**. Bunlar öncelikle dominant folikülde FSH reseptör konsantrasyonunu artırarak FSH aktivitesini artırır. **Ayrıca** bu faktörler LH reseptörlerinin oluşumunu artırarak, foliküler olgunlaşmanın son evresinin oluşumunu ve ovulasyonu sağlayan LH artışına folikülün **cevap verebilir olmasını sağlar**. Bu lokal ovaryan mekanizmaların herhangi birinde yetersizlik veya normalden sapma olduğu **zaman** folikülün büyümesi durabilmekte ve **ovulasyon olmamaktadır**. Lokal androjen konsantrasyonu da kritik düzeyde önemlidir. Anormal yüksek lokal androjen konsantrasyonları ile androjenler daha potent olan 5 alfa redüktaz formuna dönüştürülür. 5 alfa redükte androjenler hem östrojen e dönüştürülemez, aromataz aktivitesini ve granuloza hücrelerinde FSH ie uyarılmış LH reseptör oluşumunu inhibe eder. Sonuç olarak anormal lokal yüksek androjen konsantrasyonları foliküler matürasyonu engeller, atreziyi uyarır, kronik anovuluar duruma eğilim yaratır (18).

PKOS tanısıyla birlikte anılan birçok sağlık problemi vardır; bunların çoğu, kardiyovasküler hastalık ve Tip II diyabetler gibi yaşam boyu süren komplikasyonlardan oluşur (36). İnsülin direnci, sendromun patofizyolojisinde **önemli** bir rol oynar ve PKOS'lu kadınların % 60-80'inde ve PCOS'lu obez kadınların % 95'inde bulunabilir (37).

PKOS lu kadınlarda artmış bulunan insülin seviyesi hiperandrojenemiye iki yolla sebep oluyor. Birincisi overlerden androjen üretimini stimüle eder ve ikincisi hepatik SHBG üretimini inhibe eder. Birçok invitro çalışmada gösterilmiştir ki insülin overlerdeki teka hücrelerinden androjen üretimini artırır (18).

Yüksek insülin konsantrasyonu, yüksek androjen konsantrasyonu gibi karaciğerden SHBG üretimini inhibe eder. İnsülin over stromasındaki teka hücrelerinde mevcut olan insülin reseptör aracılığıyla androjen üretilmesini uyarır (18).

PKOS'lu kadınların % 25-50 kanıtlanmış bir insülin direnci gözlenmez Bu nedenle insülin direnci ve hiperinsülinemi **bütün** PKOS'lu kadınlarda primer neden ya da patogenetik bir faktör değildir (18) .

PKOS'lu hastada **overlerdeki artmış androjen sentezi** muhtemelen genişlemiş over stromasının teka hücrelerinin hacim artışı ve LH **uyarısına** artmış duyarlılıktır. Adrenallerdeki androjen üretimi de PKOS'lu kadınlarda artmıştır, yüksek over içi androjen seviyeleri de folikül gelişimini inhibe eder. Ovaryan wedge rezeksiyonun başarısı çıkarılmış androjen üreten stromal **doku miktarına bağlıdır** (18).

2.4. PKOS ve Ovulasyon indüksiyon yöntemleri

Klomifenin PKOS'lu hastalarda ovülasyon indüksiyonu için ilk tercih olması gerekir. Dirençli olgularda metformin ve klomifenin birlikte uygulandığı tedavi, overleri delmeden ve gonadotropinlere başlamadan önce denenmeyi hak eder (18)

PKOS'ta infertilite yönetimi hastanın özelliklerine bağlıdır ve genellikle kilo kaybı ve klomifen sitrat (CC), gonadotropin tedavisi, CC'a dirençli olanlarda laparoskopik ovaryen ameliyat içerir(38).

Gonadotropin tedavisi, CC tedavisine cevap vermeyen anovülatuar PKOS'lu kadınlar için endikedir. **Bununla beraber,** FSH'ya fazla duyarlılık nedeniyle multifoliküler oluşum ve gonadotropin tedavisine aşırı **cevap** vermek bu kadınlarda karşılaşılan **temel sorundur** (5).

Ovaryen tepkilerini endokrinolojik ve sonografik profillerle önleme girişimleri varsa da, henüz hiçbir başarılı öngörme modeli geliştirilememiştir (39). PKOS'lu kadınlarda arzu edilen folikül sayısının gelişimini **uyaracak bir yöntem geliştirmek** çok yararlı olurdu (38).

PKOS hastaları için **en iyi** infertilite tedavisi hala **tartışmalıdır;** fakat konvansiyonel modalitelere (geleneksel yöntemlere) dirençli hastalarda IVF makul bir seçenek **gibi gözükmektedir.** PKOS'lu hastalar farklı IVF protokolleri görebilirler. **Bugüne kadar,** hiçbir protokol bu hastalar için en iyi protokol olarak seçilmiş değildir (20).

2.5.PKOS ve IVF

Foliküllerin gelişimini olumsuz yönde etkileyen yüksek androjen düzeylerinden, yüksek LH düzeylerinin sorumlu olduğu düşünülür. **Teorik** olarak, endojen LH

salgılamasının antagonistlerce bloke edilmesi, ovulasyon indikasyonu ile birleşince ilerlemiş foliküler gelişimle sonuçlanabilir (28).

GnRH antagonistleri PKOS lu hastalarda daha efektif, güvenli ve daha tolere edilebilirdir. Ayrıca antagonistlerde OHSS sıklığı **belirgin olarak daha azdır** (40) .

GnRH agonistlerinin dezavantajları vardır: hipofizer desensitizasyon için **2 haftadan daha fazla süre boyunca ajan** uygulamak gerekir, multiple folikuler büyüme olur, özellikle PKOS lu hastalarda artmış OHSS riski ile beraberdir (3,41,42).

PKOS'la ilişkili infertilite tedavisine ilişkin konsensüse göre, optimal stimülasyon protokolü hala ihtilafıdır. Bu nedenle, the ESHRE/ASRM (European Society of Human Reproduction and Embryology /American Society for Reproductive Medicine) konsensüs dokümanı, son zamanlarda, FSH stimülasyon protokolü ile GnRH antagonistlerine karşı GnRH agonistlerinin kullanımını karşılaştıran daha fazla sayıda rastgele kontrollü deneysel araştırmaların yapılması gerektiğini **belirtmişlerdir.**(20).

GnRH agonist protokolünde çoklu foliküler gelişim ve ovarian hiperstimülasyon bozukluğu gibi dezavantajlı durumlar yaşayan PKOS hastaları için daha iyi bir çözüm **ihtiyacı vardır** (43).

GnRH agonistlerinin KOH'dan önce ve KOH sürecince LH'yi baskılama yetenekleri, PKOS hastası olan kadınlar için uzun GnRH protokolünü makul bir seçenek yapmıştır (44).

GnRH antagonistleri, prematur lüteinizasyona neden olan, folikül matürasyon arrestine neden olan, asenkron oosit matürasyonuna neden olan prematür LH pikini engeller (40).

GnRH antagonistleri KOH'da IVF için 1990'ların sonlarında gittikçe artarak kullanılıyordu. GnRH antagonistleri, agonist protokolde olduğu gibi **uzun süreli** desensitizasyon gerektirmez ve bir başlangıç flare up a neden olmadan FSH ve LH hormonlarının hızlı azalmasına neden olur, bundan dolayı kısa ve basit bir IVF döngüsünü ve hasta uyumunu **garanti eder** (45).

İlk zamanlarda, uzun agonist döngülerle kıyaslandığında, Antagonist döngüleri süregelen hamilelik oranının azalması ile ilişkilendirmiş kimi raporlar olmasına rağmen (46,47), yakın zamanlardaki Randomize kontrollü çalışmalar(RCT) göstermiştir ki fertilizasyon oranında ve hamilelik sonucunda dikkate değer bir fark yoktur(48,49, 50).

GnRH antagonistleri, GnRH agonistlere kıyasla çeşitli avantajlara sahiptir; flare-up etkiler olmaksızın LH ve FSH seviyelerini hızlı bir şekilde düşürürler. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalara göre, GnRH agonistlerine kıyasla, GnRH antagonistleri OHSS sıklığını, kullanılmış gonadotropin miktarını ve stimülasyon süresini düşürürler (51).

Yakınlardaki üç meta-analizi (geçmiş verilerin toplu analizi) Antagonist döngülerin kesin avantajlarına işaret ediyor; daha kısa gonadotropin stimülasyon periyodu, daha az gonadotropin gereksinimi ve düşmüş OHSS görülme sıklığı gibi(52, 6) .

Literatürde **PKOS'lu infertil hastalarda** GnRH agonist ve antagonist protokol'ü kıyaslayan sınırlı sayıda çalışma vardır(9, 53,54)

Prematür lüteinizasyon PKOS hastalarında % 2-35 oranında izlenir (27).

GnRH antagonistleri kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) protokollerinde prematüre lüteinizasyonu önlemek için klinik uygulamalara dahil edilmiştir (55,56,57) .

PKOS'lu kadınlarda gonodotropin kullanımını elimine ederek veya minimize ederek OHSS sıklığını azaltma aracı olarak in-vitromatürasyon (IVM) tedavisi popülerlik kazanmıştır (58). IVM da immatür oositler hiç stimüle edilmemiş ya da minimal stimüle edilmiş overlerin 2-12 mm arası antral foliküllerinden transvajinal olarak alınır (59) .

Çalışmalar göstermiştir ki, GnRH ile IVF protokol uygulanan hastalar ile oositlerine IVM uygulanan hastalarda OHSS riski azalmıştır (6,3) .

M.Das ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre GnRH antagonist protokol uygulanan IVF hastalarında IVM uygulananlarla kıyaslandığında belirgin daha fazla OHSS görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen implantasyon oranı ve klinik gebelik oranı IVM da daha düşük bulunmuştur (59).

GnRH antagonist protokol, hipofizer GnRH reseptörünün kompetitif inhibisyonu aracılığıyla işlev görür; ve hormon baskılaması dozaj ayarlaması yoluyla başarılabilir (60,61,62).

Antagonist kullanan ART (Assisted reproductive technology - yardımcı üreme teknikleri) sikluslarının gebelik oranları, agonistlerle sağlanan başarı oranı kadar iyi olabilir. **Kullanılan** FSH ampullerinin tüketimini azaltmak, sitümlasyon dönemini kısaltmak ve OHSS **riskini en aza indirmek** gibi yararlı etkileri, standart uzun agonist protokolden antagonist rejimlere **geçmeyi haklı kılar** (63).

Son on yıllar boyunca yapılan çok sayıda çalışma, GnRH antagonistlerinin kullanılmasının, GnRH agonistlerine **kıyasla** etkili, güvenilir ve işe yarayan bir alternatif **olduğunu göstermiştir** (64,65).

Öte yandan, GnRH antagonistleri flare-up bir etkiye sahip değildir ve OHSS sıklığını azaltırlar ki bu da PKOS'lu hastalarda KOH süresinde ciddi bir iyatrojenik komplikasyondur (44,4). **Ek olarak**, GnRH antagonistleri protokolü daha kısadır, daha ucuzdur ve daha hasta-dostudur (53,66).

Klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı üzerine yapılan çalışmalar farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır; son zamanlarda yapılan bir meta analize göre, klinik gebelik oranı GnRH agonist gruplarında da GnRH antagonist gruplarında da benzer çıkmıştır (45).

Bu arada, bazı çalışmalar GnRH antagonist siklusunun erken folikuler fazındaki LH ve estradiol maruz kalmanın gebelik ihtimal ile negatif ilişkilendirilmesi ile ilgili gözlemlere dayanarak GnRH antagonistlerinin daha erken uygulanmasını desteklemiştir (52,62).

Öte yandan, GnRH antagonist ve GnRH agonist protokollerini PKOS'lu hastalarda karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma vardır (68).

Haiyan ve ark. yapmış olduğu 9 tane randomize kontrollü çalışmanın metaanalizine göre, klinik gebelik oranları açısından GnRH antagonist ve GnRH agonist

uzun protokol benzerdir. Ancak şiddetli OHSS açısından GnRH antagonist protokol PKOS lu hastalarda belirgin şekilde daha iyidir (28).

OHSS, ovulasyon indüksiyonunun ve ovaryan stimülasyon siklüslerinin iatrogenik bir komplikasyonudur. Şiddetli formunda yaşamı tehdit eden bir durumdur ve overlerin kistik büyümesi ve introvasküler kompartmandan üçüncü alana hızlı sıvı geçişleri karakterize edilir (59).

Son yıllarda, GnRH agonist uzun protokolle kıyaslandığında, GnRH antagonistli IVF protokollerinde overian stimülasyonun, daha düşük OHSS sıklığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(6,3).

GnRH agonist uzun protokol belli bazı dezavantajlara sahiptir. Ayrıca bu protokol, KOH sikluslarında OHSS vakalarını da azaltamamaktadır. GnRH agonist uzun protokolün bu eksiklikleri, overleri stimülasyona çok fazla duyarlı olan ve eksojen gonadotropine tepki olarak sıklıkla aşırı foliküler gelişim gösteren PKOS hastalarında daha da sorun olabilmektedir (69).

IVF / ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection), infertilitesi olan PKOS hastaları için tedavinin son adımını oluşturur(70). Ancak tıpkı OHSS de olduğu gibi, ölümcül komplikasyonların potansiyel riskinden dolayı, KOH bu hastalarda bu güne kadar zorlu bir durum olarak kalmıştır (71).Şimdiye dek farklı stimülasyon protokolleri önerilmiştir, ancak PKOS hastaları için hangi protokolün en iyisi olduğu konusunda fikir birliğine varılamamıştır(45).

PKOS hastalarında GnRH antagonist protokol, GnRH agonist protokole oranla, daha yüksek sayıda morfolojik açıdan iyi embriyoyla, ve benzer klinik gebelik oranlarıyla ilişkilidir(72).

Üreme sonuçları açısından uzun GnRH agonist protokolünün GnRH antagonist protokolünden üstün olup olmadığı tartışılmış olmasına rağmen(51, 52), en son meta analiz bu ikisi arasında canlı doğum oranı açısından herhangi bir fark olmadığını göstermiştir(73). Ancak halen GnRH antagonistlerinin kullanımına ilişkin tartışmalı konulardan birisi, GnRH antagonistinin başlama zamanının ne olması gerektiği konusudur (62).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tüp Bebek Ünitesi'ne Kasım 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında infertilite nedeni başvuran ve polikistik over sendromu tanısı konulan 21-40 yaş arası 101 hasta dahiledilmiştir. Bütün hastalarda bazal değerlendirme için, menstrüel siklusun başlangıcında FSH, LH, östradiol, progesteron ve her iki over antral folikül sayısı bakılmıştır.

Başlangıçtaki PKOS tanısı için Rotterdam tanı kriterleri esas alınmıştır. Ultrasonda PKOS görünümü, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenemi ya da oligo-amenore varlığı tanı kriterlerinden iki ya da daha fazlası varsa PKOS tanısı konulmuştur. Hastalara uygulanacak tedavi protokolleri, tedaviyi uygulayacak hekimin ve hemşirenin bilmediği şekilde uygulanmıştır.

3.1.Ovulasyon indüksiyonu

Çalışmamızda tüm gruplarda IVF protokolleri, GnRH antagonisti kullanılarak gerçekleştirildi. Gonadotropinler menstrual siklusun 2 veya 3. gününde eklendi. Gonadotropinler (rekombinant FSH ve/veyahMG (human menopozal gonadotropin) hastaların yaşına, VKİ (vücut kitle indeksi), folikül sayısına ve eğer varsa önceki siklustaki cevabına göre 150-300 IU dozunda başlandı. Gonadotropin dozları serum östradiol seviyesi ve ultrasonografik foliküllerin boyutlarına göre düzenlendi.

Birinci gruptaki olgulara GnRH antagonist, indüksiyonun 4. günü başlandı ve hastalar 24 saatte bir uygulandı. İkinci grupta GnRH antagonisti, indüksiyonun 4. günü başlandı farklı olarak 22 saatte bir uygulandı. Üçüncü grupta GnRH antagonist indüksiyonun 5. günü başlandı ve 24 saatte bir uygulandı. Dördüncü grupta ise GnRH antagonist indüksiyonun 5. günü başlanıp ve 22 saat aralıklarla uygulandı. GnRH antagonisti birinci ve üçüncü grupta 17.00 - 19.00 saatleri arasında uygulandı. İkinci ve dördüncü grupta da bu saatlerde başladı ve uygulama saati her gün 2 saat erkene alındı.

En az 3 follikül çapı 18 mm ve üstüne ulaştığında 10000 IU hCG(human chorionic gonadotropin) verildi. hCG verilme gününde yapılan transvajinal ultrasonda 14 mm ve üzeri büyüklükteki foliküller, dominant follikül olarak kabul edildi.

Olgulara prematür lüteinizasyonun değerlendirilmesi amacıyla hCG yapılacağı gün serum progesteron ve LH ölçümü yapıldı. Prematür lüteinizasyon tanısında, LH düzeyi için sınır değer olarak 10 IU/L ve üzeri değerler, progesteron düzeyi için ise 1 ng/ml sınır değer olarak alındı.

hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra OPU(Oosit toplama) işlemi yapıldı. Bütün hastalara oosit toplama işleminden bir gün sonra luteal faz desteği için progesteron vajinal olarak verildi ve gebelik testine dek devam edildi. Gebelik elde edildiyse, onikinci gebelik haftasına kadar sürdürüldü. Embriyo transferi ultrason klavuzluğunda 3. veya 5. günde yapıldı. Serum beta HCG düzeyine embriyo transferinden 10 ve 12 gün sonra bakıldı. Serum β -HCG değeri >10 IU/L ise gebelik sonucu pozitif olarak kabul edildi ve ultrason taramaları 2 haftasonra gerçekleştirildi.

Çalışmamızda IVF tedavi öncesi (ovulasyon indüksiyonu öncesi ön tedavi) olarak herhangi bir hazırlık tedavisi, ek destek ve oral kontraseptif kullanılmadı.

3.2.Oosit toplama ve embriyo transferi

En az üç folikül 18 mm olunca, ovulasyon olması için 250 mikrogram rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck Serono) kullanılmıştır. Folikül sıvıları hCG uygulamasından 36 saat sonra, transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit toplama iğnesi (Vitrolife, İsveç) ile önceden ısıtılmış tüplere alınıp embriyoloji laboratuvarına 37 °C de aktarıldı.OKK (Oosit kümülüs kompleksleri) folikül sıvısında seçildikten sonra Hyalüronidaz enzimi (Vitrolife, İsveç) oositler granuloza hücrelerinden ayrıldı. Ardından bütün olgun metafaz 2 oositler ICSI yöntemi ile insemine edildi. ICSI'den 16-18 saat sonra döllenme kontrolü amacıyla PN(pronukleus) değerlendirmesi yapıldı, 2PN paterni olarak değerlendirilen zigotlar fertilize kabul edilip embriyo kültürüne devam edildi. Embriyoların kontrol işlemi ve kalitesine göre sınıflandırması, inseminasyondan sonra 2. ve 3. günlerde morfolojik sınıflamaya uygun olarak yapıldı (Tablo1).

Tablo 1 : Embriyo kalitesi sınıflandırması (74)

G1 EMBRYO

**HÜCRE BÜYÜKLÜKLERİ
BİRBİRİNE EŞİT VE HOMOJEN
GÖRÜNÜMLÜ,HIÇ
FRAGMENTASYON İÇERMEYEN
EMBRYOLARDIR.**

G2 EMBRYO	G1'den farklı olarak %20'nin altında fragmentasyon içeren
G3 EMBRYO	hücreleri birbirine eşit olmayan %20-50 fragmentasyon içeren
G4 EMBRYO	hücreleri eşit olmayan %50'nin üzerinde fragmentasyon içeren embryolardır.

Sağlık Bakanlığı' nın ilgili yönetmeliği gereği (2014 ÜYTE) , 35 yaşın üzerindeki hastalar ve daha önce iki kez başarısız IVF uygulanma öyküsü olan hastalar hariç, hastalara tek embriyo transferi yapıldı.

3.3. İstatistik:

İstatistiksel analizler için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart sapma (AO±SS), ortanca (minimum-maksimum) ve sayı (%) değerler ile gösterildi. Shapiro Wilk testi ile verilerin normallik varsayımı değerlendirildi. Normal dağılışa sahip olmayan ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Yüzde ile gösterilen verilerin karşılaştırılmasında Pearson ve Süreklilik düzeltmeli ki-kare analizleri kullanıldı. İstatistik önemlilik düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Her dört gruptaki hasta ikişer olarak birleştirildi (birinci ve üçüncü gruplar birleşti, ikinci ve dördüncü gruplar birleşti, birinci ve ikinci gruplar birleşti ve ikinci ve dördüncü gruplar birleşti.) Olgun oosit sayısı, hCG günü LH ve progesteron, embriyo sonuçları ve gebelik oranları açısından değerlendirildi. Çalışmamız OMÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul tarafından onay almıştır.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Hastaların demografik özellikleri olarak yaşları, eşlerinin yaşları, vücut kitle indeksleri, daha önceki IVF- IUI denemeleri, infertilite süreleri değerlendirilmiş ve dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha sonra gün ve saat aynı olan gruplar birleştirilerek 4.-5. gün ve 22-24. saat aralıklarıyla antagonist uygulamaları karşılaştırılmıştır. (Tablo 2 ve 3)

Tablo. 2 Demografik Özellikler

	4. GÜN ANTAGONİST	5. GÜN ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
YAŞ	28 ± 4,9	31 ± 7	>0,05
ERKEĞİN YAŞI	32 ± 4,5	32 ± 7	>0,05
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (KG/ M ²)	28 ± 5,2	29 ± 8	>0,05
İNFERTİLİTE SÜRESİ (YIL)	5,7 ± 3,4	4,8 ± 3,6	>0,05

Tablo. 3 Demografik Özellikler

	24 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	22 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
YAŞ	30 ± 7	29 ± 4,6	>0,05
ERKEĞİN YAŞI	32 ± 7	32 ± 4,5	>0,05
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (KG/ M ²)	27,5 ± 5,6	29 ± 8,3	>0,05
İNFERTİLİTE SÜRESİ (YIL)	5,4 ± 3,2	5,2 ± 3,9	>0,05

4.2. Tedavi başlangıcındaki bazal hormonal değerler ve ultrason bulguları

Hastaların tedavi başlangıcındaki serum estradiol, progesteron, FSH ve LH düzeyleri ile siklus başında yapılan transvajinal ultrason ile görülen antral folikül sayıları dört grup için karşılaştırılmış ve fark bulunamamıştır. Daha sonra eş zamanlı

birleştirilmiş gruplar gruplar arasında da demografik veriler yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo 4 ve 5)

Tablo. 4 Tedavi başlangıcındaki bazal hormonal değerler ve ultrason bulguları

	4. GÜN ANTAGONİST	5. GÜN ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
TOPLAM ANTRAL FOLİKUL SAYISI	23 ± 4,9	22 ± 4,6	>0,05
E2	37 ± 36,1	39 ± 17,4	>0,05
FSH	6,1 ± 2,2	6,7 ± 1,7	>0,05
LH	6,5 ± 3,4	6,2 ± 3,9	>0,05
PROGESTERON	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,27	>0,05

Tablo. 5 Tedavi başlangıcındaki bazal hormonal değerler ve ultrason bulguları

	24 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	22 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
TOPLAM ANTRAL FOLİKUL SAYISI	23 ± 5,6	23 ± 3,8	>0,05
E2	37 ± 20,1	39 ± 35,2	>0,05
FSH	6,5 ± 2,3	6,3 ± 1,7	>0,05
LH	6,5 ± 4,2	6,3 ± 3,1	>0,05
PROGESTERON	0,3 ± 0,28	0,3 ± 0,2	>0,05

4.3. Oosit Toplanması Önce Ultrason ve Hcg Günü Laboratuvar Değerleri

Hastaların ovülasyon indüksiyonu sonucunda oluşan 14 mm ve üzeri gelişen dominant folikül sayıları, folikül sayısına göre gelişim yüzdeleri, tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Aynı şekilde Hcg günü bakılan serum estradiol, LH, progesteron değerleri ve kullanılan toplam gonadotropin dozu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Tablo 6 ve 7)

Tablo. 6 Oosit Toplanmasından önce ultrason ve Hcg günü laboratuvar değerleri

	4. GÜN ANTAGONİST	5. GÜN ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
HCG GÜNÜ >14 MM OOSİT SAYISI	14 ± 5,3	14,2 ± 4,4	>0,05
HCG GÜNÜ LH	0,65 ± 0,45	0,62 ± 0,36	>0,05
HCG GÜNÜ E2	1766 ± 1308	1510 ± 1152,1	>0,05
HCG GÜNÜ PROGESTERON	0,65 ± 0,45	0,63 ± 0,36	>0,05
STİMÜLASYON SÜRESİ	8 ± 2,3	8,7 ± 1,2	>0,05
TOPLAM GONADOTROPİN DOZU	242 ± 39,7	254 ± 45,1	>0,05

Tablo. 7 Oosit Toplanmasından önce ultrason ve Hcg günü laboratuvar değerleri

	24 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	22 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
HCG GÜNÜ >14 MM OOSİT SAYISI	13 ± 4,8	15 ± 4,8	>0,05
HCG GÜNÜ LH	0,68 ± 0,42	0,58 ± 0,39	>0,05
HCG GÜNÜ E2	1569 ± 1217	1711 ± 1259	>0,05
HCG GÜNÜ PROGESTERON	0,6 ± 0,3	0,38 ± 0,28	>0,05
STİMÜLASYON SÜRESİ	8 ± 1,8	8 ± 1,9	>0,05
TOPLAM GONADOTROPİN DOZU	248 ± 52,5	247 ± 30,7	>0,05

4.4.Oosit toplama işleminden sonra gelişen, m2 fazındaki oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin m2 oosite ve dominant foliküle ulaşma yüzdeleri, fertilizasyon oranı ve oluşan gebelikle ilişkili sonuçlar

Çalışmada her iki birleştirilmiş gruptaki başlangıçtaki antral foliküllerin M2 oosit ve dominant foliküle ulaşma yüzdesi, fertilizasyon ve gebelik sonuçları kıyaslanmış ve istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yalnız dikkat çeken sonuç

olarak 24 saatte bir uygulanan grup ile 22 saatte bir uygulanan grup arasında OPU sonrası elde edilen M2 fazındaki toplam oosit sayısı için $p < 0,05$ gelmiştir. (Tablo 8 ve 9)

Tablo. 8 Oosit toplama işleminden sonra gelişen, m2 fazındaki oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin m2 oosite ve dominant foliküle ulaşma yüzdeleri, fertilizasyon oranı ve oluşan gebelikle ilişkili sonuçlar

	4. GÜN ANTAGONİST	5. GÜN ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
METAFAZ 2 EVRE OOSİT SAYISI	12 ± 6,2	12 ± 5,7	>0,05
M2 OOSİT YÜZDESİ	88 ± 40,7	89 ± 39,7	>0,05
2 PN	7 ± 4,7	6 ± 3,2	>0,05
2 PN YÜZDESİ	65 ± 19,3	60 ± 24,5	>0,05
DOMİNANT YÜZDESİ	63 ± 20,8	62 ± 19,2	>0,05
GEBELİK	2,7 ± 0,95	2 ± 1,05	>0,05

Tablo. 9 Oosit toplama işleminden sonra gelişen, m2 fazındaki oosit sayısı, başlangıçtaki antral foliküllerin m2 oosite ve dominant foliküle ulaşma yüzdeleri, fertilizasyon oranı ve oluşan gebelikle ilişkili sonuçlar

	24 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	22 SAAT ARALIKLI ANTAGONİST	P DEĞERİ
	Mean ± Std	Mean ± Std	
METAFAZ 2 EVRE OOSİT SAYISI	10 ± 4,5	13 ± 6,5	<0,05
M2 OOSİT YÜZDESİ	86 ± 44,4	90 ± 36,9	>0,05
2 PN	6 ± 4	7 ± 4,1	>0,05
2 PN YÜZDESİ	66 ± 23,9	60 ± 20,3	>0,05
DOMİNANT YÜZDESİ	59 ± 20,6	67 ± 18,6	>0,05
GEBELİK	2,7 ± 1	2,9 ± 0,93	>0,05

5.TARTIŞMA

Retrospektifolarak hasta dosyaları üzerinden yapılan araştırmamız, PKOS'lu hastaların IVF sikluslarında GnRH antagonistinin farklı başlama günü ve farklı yapıma aralığı ile dominant folikül yüzdesi, M2 oosit yüzdesi ve fertilizasyon oranlarının etkilenip etkilenmediğini değerlendiren bir araştırmadır. Bunun dışında gruplar arasında gebelik oranlarının farklı olup olmadığı gelişen matür oosit ve fertilizasyon oranlarına göre de ayrıca değerlendirilmiştir. Daha önce yapılan ve IVF sikluslarında erken başlanılan GnRH antagonist kullanımının olduğu çalışmalardan farklılığı, sadece PKOS olgularının araştırıldığı, standart fiks protokol uygulamasından sadece birgün erken başlanılan ve beraberinde özellikle standart uygulama aralığından farklı olarak multipl uygulama intervalinin kısaltıldığı ilk çalışma olmasıdır.

Bu araştırmada primer amacımız; GnRH antagonist başlangıç gününü değiştirerek (fiks protokole göre 1 gün erken) ve uygulama sıklığını değiştirerek (4 saatte bir uygulamak yerine 22 saatte bir uygulayarak) prematür lüteinizasyonun gruplar arasında fark gösterip göstermeyeceğini ve erken LH piki için yüksek östradiol değerlerine sahip PKOS gibi seçilmiş bir grupta ilave yararını araştırmaktır. Benzer şekilde PKOS'taki bozulmuş folikül matürasyonunun erken östradiol yüksekliği olabileceği yönündeki kanıtlardan yola çıkılarak, GnRH antagonist sikluslarında görülen ve agonistlerden farklı olan yüksek östrojen düzeylerinin erken baskılanmasının ve multipl doz ile etkin serum konsantrasyonlarına erken getirilmesinin sağlanması ile, foliküler matürasyonun etkilenip etkilenmediğini incelemek, gebelik sonuçları üzerine olumlu sonuçlar oluşturup oluşturmadığını değerlendirmektir.

GnRH protokolleri literatürde farklı şekillerde kullanılmaktadır. Siklus başında ovulasyon indüksiyonu öncesi yüksek östrojenin baskılanıp daha sonra gonadotropinlerle indüksiyona onla eş zamanlı veya alterne gün uygulaması, fiks başlama ve son olarak leading folikül büyüklüğüne göre fleksibl uygulamalar söz konusudur. Bu uygulamaların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir(75).

GnRH antagonisti olarak kullandığımız Cetrotide (Cetrorelix; Merck-Serono) kullanım kılavuzunda, doz/uygulama sıklığı için talimatlarda 24 saat aralıklarla, günde bir defa uygulanmasının yeterli olduğu belirtilmektedir

Normalde antagonistler doz bağımlı olarak hipofizer FSH ve LH salınımını kompetitif ve reversibl olarak bloke etmektedirler. IVF uygulamalarında günlük tek doz 0.25 mg tekrarlayan dozlarda veya 3 mg tek doz olarak uygulanmaktadır(76).

Farmakokinetiğinde yarılanma ömürleri 20-80 saat arasında bildirilmektedir. Multiple dozlarda 0,25 mg kullanım ovulasyonu 5 gün geciktirebilmektedir(77).Ancak dominant folikül gelişiminden sonra folikül maturasyonu ve ovulasyonun tetiklenmesi için çoğu zaman bu kadar süreye ihtiyaç bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda doz farklılıklarına göre uygulama aralıkları değişebilmektedir, günümüzde 0,25 mikrogram standart doz olarak kabul edilmekte ve uygulanmaktadır.

Bizim uygulamamızda antagonistler klasik fiks protokol ve farklı olarak 1 gün önce ve multipl dozun 22 saat altında olarak başlatılmışlardır. IVF'te ortalama ovulasyon indüksiyon gün süresinin 8-10 gün olarak kabul edilirse,22 saatten sık ve 4. günde başlanan tedavinin amacı, yüksek östrojen düzeylerine ulaşmadan bu grupta en az 3 ve üzeri uygulama yapabilme şansını erken yakalamak ve doz bağımlı bu tedavide etkiyi arttırmaktır.Antagonistin ortalama yarı ömrünün 20 saat kadar kısa olabileceği ve ayrıca hasta kaynaklı faktörler de değerlendirilerek uygulama intervali kısaltılmıştır. Gerek erken başlama ve gerekse sık uygulamaya bağlı olarak, matür folikül eldesi, fertilizasyon oranları ve gebelik oranlarının farklılık göstermemiştir. Bu bulgular daha önceki yapılan benzer çalışmalarla örtüşmekte ve buna bağlı olarak erken ve sık uygulama PKOS olgularında siklus sonuçlarını değiştirmedeği görülmektedir.

GnRH antagonisti fleksibl protokolde serum estradioldeğeri 300-350 pg/dl'yi geçince, en büyük folikül çapı 14 mm'ye ulaştığında veyafiks protokolde ovaryen stimülasyonun 5 veya 6. günü başlanıp ve yeterli sayıda oosit gelişimi tamamlanmış oluncaya kadar sürdürülmektedir(78).Genellikle erken başlangıçlı uygulamalarda antagonistler gonadotropinlerle eş zamanlı başlanmıştır ve birçoğunda PKOS dışında diğer tüm endikasyonlu IVF hastalarını içermektedir.

Agonist protokollere göre antagonist uygulamalarda yüksek LH ve östrojen konsantrasyonları bildirilmektedir. Bunun nedeni hipofizer supresyonun olmaması olarak gösterilmiştir. PKOS IVF olgularında yüksek östradiol düzeyleri oosit matürasyon defektleri ve embryo gelişimi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (79).

LH hipersekresyonu PKOS IVF sikluslarında küçük antral foliküllerin atrezisine, garüloza hücrelerinde erken lüteinizasyona bağlı fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı olarak oosit matürasyonunun prematür olmasına neden olur. Aynı zamanda oosit maturasyonunda farklılaşmalar düşük fertilizasyon oranları düşük embriyo kalitesi, buna bağlı olarak da gebelik oranlarında düşme ve gebelik kayıplarında artışa neden olmaktadır. (80,81)

Prematür luteinizasyonun, prematür mayotik gelişme birinci polar body atımında hasar, oosit nükleus hasarı ve oosit kromozom yapılanmasında bozulmalara neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durum PKOS olgularında anöploidi gelişiminde bu mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (82).

PKOS lu hastalarda gonadotropinlere karşı var olan aşırı duyarlılık nedeni ile ovaryan yanıt çok aşırı olmakta ve planlanan zamandan daha önce LH pik yapmaya başlamakta ve prematür lüteinizasyon olmaktadır. PKOS' lu hastalarda standart ovülasyon erken LH salınımı ve prematür lüteinizasyona neden olur. Bu durum spontan erken ovülasyon ve siklus iptalini beraberinde getirir. GnRH antagonistine erken başlamak prematür LH pikini ve prematür lüteinizasyonu azaltabilir(83)

Literatürde antagonistin erken başlanması ile konvansiyonel fiks protokoller arasında fark bildirilmemiştir (83). Son yapılan bir metananlizde de Fiks ve fleksibl antagonist uygulaması karşılaştırılmış ve anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (75). Benzer şekilde bizim çalışmamızda daerken GnRH antagonistin IVF tedavisi yönünde PKOS olguları için farklılığı gösterilememiştir

Bizim çalışmamızın önceden yapılmış olan ve fiks ve erken başlangıçlı antagonist uygulamalarını karşılaştıran çalışmalardan farklılığı sadece PKOS hastalarını içermesi, daha sık uygulama aralıkları ve erken başlamanın ovulasyon indüksiyonu başladıktan sonra yapılmasıydı. PKOS'ta yüksek LH ve bazı durumlarda ovulasyon indüksiyonunun hızlı yapılması gerektiği hallerde yüksek östrojeni düşürmek için GnRH antagonistlerine, gonadotropinlerden önce başlanmaktadır (78). PKOS için benzer şekilde, indüksiyon öncesi östrojen düzeyi normal sınırlar içinde olsa da bazı araştırmalarda antagonist uygulaması gonadotropinlerle birlikte eş zamanlı başlanmıştır (26). PKOS dışında diğer endikasyonların bulunduğu IVF sikluslarında da

gonadotropinlerle eş zamanlı antagonist uygulaması araştırılmıştır. Bu araştırmalar erken başlama ile klasik başlama şekilleri arasında belirgin bir fark gösterememişlerdir (83).

Antagonist uygulamaların agonist protokollerden en önemli farklı tedavi süresinin kısa olması ve hastanın daha az enjeksiyon yapması gibi hasta dostu özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Erken başlangıçlı antagonist kullanımlarının olası istenmeyen etkileri arasında, hastanın normal antagonist uygulamasına göre daha fazla enjeksiyon yapması ve konforunun bozulması en bu avantajını biraz bozmaktadır. Bunun haricinde normale göre kullanılan antagonist miktarının fazla kullanılmasına bağlı olarak getireceği ek maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle antagonistlerin fiks protokol yerine fleksibl protokol dahilinde uygulaması bu sorunları ortadan kaldırmaya yönelik olmaktadır.

Bunun yanısıra çalışmamızdaki fiks protokole göre farklı olarak 1 gün öncesinde antagonist kullanımı hem çok erken başlanmasının önceden yararının gösterilememiş olmasından yola çıkılarak hem de PKOS gibi yüksek östrojen ve LH düzeylerine sahip seçilmiş grupta artan prematür lüteinizasyonu biraz olsun engeleyebilmek amacıyla başka bir fiks protokol olarak siklus başı tedaviye göre 3 gün geç, klasik fiks tedaviden sadece 1 gün erken başlanmıştır. Bu uygulamada hastanın enjeksiyon sayısı ve maliyeti biraz olsun azaltılırken bir yandan hızla yükselebilecek östradiol ve oluşturacağı olumsuz etkilerden kaçınmak hedeflenmiştir. Böyle bir uygulamanın yararı henüz bilinmemektedir.

Literatürde fiks protokol uygulaması normalde genellikle stimülasyonun 5. ya da 6. günü başlanmaktadır (12). Ancak bazı çalışmalarda antagonistler gonadotropinlerle beraber başlanmakta ve erken uygulanmaktadır. Buna gerekçe olarak PKOS'lu hastada tonik olarak yüksek seyreden LH seviyelerini gösterilmektedir. Antagonist tedavi başlayıncaya kadar da bu LH değerlerini yüksek seyrettiği bildirilmiştir. Antagonist tedavi protokolleri geliştirilirken klasik olarak indüksiyonun 6. Gününden sonraki 7. uygulamalarında prematür lüteinizasyon ve buna bağlı yüksek LH ile oosit gelişimini olumsuz etkileyerek gebelik oranlarının azaldığı bildirilmiştir(75).

Fiks ve fleksible antagonist uygulamasını literatürde karşılaştıran 5 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Anlamli olamamakla birlikte fleksibl protokolde daha düşük gebelik oranı görülmektedir (Odds oranı 0,75 %95 CI;0,52-1.07). Ancak LH prematür yüksekliği fleksible protokolde (odds oranı 11,74 %95 CI;3,15-43,75, p< 0.002) fiks protokole göre (Odds oranı 5,39 %95 CI;2,15-13,51, p<0.003) anlamli olarak yüksektir (75).

Ertunç ve arkadaşlarının 2010 yılındaki GnRH antagonistinin ve intrauterin inseminasyonun kıyaslamasını PKOS lu hastalarda yaptığı çalışmada, GnRH antagonist kullanılan grupta daha çok monofoliküler gelişim, daha az prematür luteinizasyon ve aşılama yapılan grupta daha az siklus iptali gözlemlenmiştir (38).

Marzieh ve arkadaşlarının 2010 yılında GnRH antagonist ve GnRH agonist kullanımını PKOS lu hastalarda kıyasladığı çalışmada, elde edilen toplam oosit sayısı belirgin olarak antagonist grupta yüksekti ve yine OHSS antagonist grupta belirgin olarak düşüktü. FSH ve LH serum seviyeleri, folikül sayıları, >18 mm folikül sayıları, matür oosit yüzdesi, gonadotropin enjeksiyonlarının gün ve sayısı her iki grupta da benzerdi. PKOS'lu hastalarda yürütölen bu çalışmada Marzieh tarafından, antagonist kullanılan grupta belirgin şekilde yüksek kimyasal ve klinik gebelik oranları saptanmıştır. Yazarlar bu durumun, antagonist grupta elde edilen fazla sayıda oosite bağlı olduğunu savunmuşlardır (40).

Singh ve arkadaşlarının 2014 te yürüttükleri çalışmada PKOS lu hastalarda GnRH agonist ve GnRH antagonist kullanımını kıyaslamıştır. Toplam kullanılan gonadotropin dozu antagonist grupta belirgin olarak düşüktü. Gebelik oranlarında ve OHSS insidansında belirgin farklılık bulunmamıştır. Folikül büyüme arrestine bağlı siklus iptali, antagonist grupta belirgin şekilde daha fazla izlenmiştir (45).

Bahçeci ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada GnRH agonist ve antagonist grup arasında total gonadotropin dozu, elde edilen toplam oosit sayısı ve gebelik oranlarında farklılık bulmadılar, fakat stimölasyon günü, M2 oosit sayısı antagonist grupta belirgin olarak düşük buldular. Ayrıca iki grup arasında OHSS insidansında farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (84). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında kullanılan gonadotropin dozu arasında anlamli fark olmamıştır.

Buna ek olarak PKOS' lu hastalar şiddetli uyarıldığında OHSS tablosu da oluşturmaya eğilimlidir. Her ne kadar bizim araştırmamızda ovaryen hipertimulasyon oranları hedef sonuçlarımız arasında değilse de olgularımızda ağır hiperstimulasyon görülmemiştir. Griesinger'in 2006 da yaptığı, 4 çalışmayı, 305 PKOS'lu hastayı içeren metaanalizlerinde, gebelik oranları agonist ve antagonist grup arasında belirgin farklılık olmadığını ancak şiddetli OHSS oranları belirgin derecede antagonist grupta daha az olduğunu belirtmişlerdir(45). Bunun yanısıra antagonist protokollerde agonist triggering OHSS olasılığını önemli oranda azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda OHSS ye hiç rastlanmadı. Bu durum antagonist kullanımının PKOS' lu hastalarda sağladığı önemli avantajlardan biri olarak bildirilmektedir.

Hamdine ve arkadaşlarının 2013 'te yapmış olduğu çalışma GnRH antagonistinin stimülasyonun 2.ve 6. günü antagonist başlanan grupları karşılaştırıldığı çalışma olarak bu anlamda en geniş kapsamlı randomize ve kontrollü bir araştırma olması bakımından değerlidir. GnRH antagonist tedavisinin erken başlanması, canlı doğum oranında herhangi bir yararlı etki göstermemiştir.

Hamdine' in çalışmasında, GnRH antagonist tedavisine erken başlamakla LH piki olan hastaların oranlarının değişmediği; geç başlanılan bir GnRH antagonist rejimin hala en iyi klinik sonuç profilini sunduğu belirtilmektedir. 6. Gün başlanan grupta gebelik oranları hafif daha yüksek çıkmıştır.

Bu çalışma, klinik sonuçlarda hiçbir önemli farklılık gözlemlenmediğinden dolayı 617 katılımdan sonra planlanandan erken bir biçimde sonlandırıldı. Sonuçta, bu geniş çaplı çalışma göstermektedir ki, GnRH antagonistin midfoliküler başlanması ile karşılaştırıldığında GnRH antagonist tedavisinin gonadotropinlerle beraber erken başlanması, IVF tedavisinin klinik sonuçlarını geliştirmemektedir. Stimülasyonun 6. günü başlayan ve halihazırda kullanılan GnRH antagonist protokol, şu anda en iyi seçenek olarak kalmaya devam edeceğinde aynı çalışmanın sonuçları arasında belirtilmiştir(83).

Messinis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada günlük GnRH antagonisti ile birer gün atlayarak uygulanan GnRH antagonisti yapılması ile oluşabilecek erken LH piki oranlarını karşılaştırmıştır. Bir grup siklusun 7. günü başlamış, hergün günlük tek

doz hCG gününe kadar uygulamıştır. Diğer grup ise 7. , 9. , 11., ... günler günlük tek doz hCG gününe kadar uygulamıştır. Sonuçta her iki grup arasında LH pikleri açısından fark görülmemiştir. Birer gün atlayarak uygulanan GnRH antagonistinin LH pikini arttırmadığını belirtmişlerdir (85).

Bizim çalışmamızda da Hamdine'in çalışmasındakine benzer bir fikirle, antagonist uygulaması stimülasyonun hemen başında değil ancak 3 gün sonrasında ve klasik fiks protokolden bir gün önce başlatıldı. Gruplar arasında, stimülasyon sonrası ve siklusun sonucunda elde edilen dominant folikül yüzdesi, matür oosit yüzdesi ve gebelik sonuçları arasında anlamlı fark bulunamadı. Diğer sonuçlarımızın arasında ayrıca standart olarak 24 saatte bir uygulanan GnRH antagonistinin daha sık intervallerle yapılmasında erken uygulamadakine benzer şekilde sonuçların elde edilmesine neden oldu ve gruplar arasında indüksiyona antral folikülden dominant foliküle erişim, prematür LH piki ve hCG günü serum progesteron değerleri ve gebelik oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sadece 22 saatte bir antagonist uygulanan grupta elde edilen Metafaz 2 oosit yüzdesi anlamlı olarak 24 saatte bir uygulamaya bağlı biraz yüksek bulundu. Ancak gelişen dominant folikül sayısının benzer olması nedeniyle olgu sayısının daha fazla olduğu geniş serilerde değerlendirme yapılması gerekliliğini düşündürdü.

Sonuç olarak PKOS olgularında IVF sikluslarında GnRH antagonist uygulamasınının klasik protokollerden farklı olarak erken ve sık yapılmasının IVF sonuçlarını etkilemediği görünmektedir. Ancak daha güvenli sonuçlara ulaşabilmek için PKOS IVF olgularında yapılacak daha geniş serili ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6.SONUÇLAR

- Anatanonist lere erken başlanmasının ve daha sık aralıklı yapılmasının hasta uyumu açısından sorun yaratmadığı görülmüştür
- Erken uygulama veya sık aralıklı uygulamalar özellikle PKOS gibi seçilmiş grupta ve prematür lüteinizasyon olasılığı yüksek olgularda herhangi bir avantaj sağlamadığı görülmüştür.
- Tekrarlayan dozların 0,25 mg olarak günlük kullanımı yeterli olduğu sonucuna varılmıştır.
- Günlük uygulama ile erken ve sık tedavi gruplarında gonadotropin dozları anlamlı olarak fark göstermemektedir
- Prematür lüteinizasyon ve hCG günü progesteron düzeyleri de PKOS ta günlük ve multipl antagonist kullanımında etkilenmemektedir.
- Farklı antagonist protokolleri ile matür folikül eldesi ve antral folikül sayısına göre dominant folikül eldesi de fark göstermemektedir.
- Sonuç olarak fertilizasyon ve gebelik oranları antagonist uygulama farklılıkları ile PKOS hastalarında farklı bulunmamıştır.
- Klasik fiks doz uygulamasına üstünlük sağlamadığı için erken antagonist uygulaması PKOS olgularında gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Siebert TI, Kruger TF, Grieve CL, Steyn DW. Is the use of a GnRH antagonist effective in patients with polycystic ovarian syndrome? A South African perspective. SAJOG 2012;18: 11- 4.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19: 41-7.
3. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). Hum Reprod 2010; 25:683-9.
4. Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1993;60(5):858-63.
5. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;89(3):505-22.
6. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11:CD001750.
7. Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. FertilSteril 2011;95:558-62.
8. Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. FertilSteril 2004; 81:562-6
9. Ashrafi M, Moini A, Mohammadzadeh A, Ezabadi Z, Zafarani F, Baghestani AR, et al. A comparative study of GnRH antagonist and GnRH agonist in PCO patients undergoing IVF/ICSI cycles. Iran J Reprod Med 2005; 3: 14–8.

10. Cunningham F.G. , Bradshaw K.D., Hoffman L. , Halvorson M. , Schaffer I. , Schorge O. , (2010) Williams Jinekoloji , Bölüm 19, 427 sf- 435. Sf, İstanbul
11. Kuohung W,Hornstein M. Causes of female infertility, <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility>,2017
12. Fritz M. A. and Speroff L. (2014) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (Sekizinci Baskı) . Wolters Kluwer / Lippincot Williams &Williams , Bölüm 30-31-32 , 1294 sf. -1260 sf.-1349 sf, Ankara.
13. Hornstein M., Gibbons W. Unexplained infertility, <https://www.uptodate.com/contents/unexplained-infertility> , 2017
14. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 18(5), 773–788 (2004).
15. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. BMJ 335(7621), 663–666 (2007).
16. Tannus S., Burke Y., Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. Womens Health (2015) 11(6), 901–912
17. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. BMJ 1986;293: 355–9.
18. Fritz M. A. and Speroff L. (2014) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite (Sekizinci Baskı) . Wolters Kluwer / Lippincot Williams &Williams , Bölüm 11-12, 498-525. sf , Ankara.
19. Milan Trenkic ve ark. Flexible GnRH antagonist protocol vs. long GnRH agonist protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: comparison of clinical outcome and embryo quality. Ginekol. Pol. 2016, 87, 265-270.
20. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004, 81 (1), 19-25.
21. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. Clin Med Res. 2004;2(1):1327.
22. Taylor AE, McCourt B, Martin K, [et al.]. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 1997, 82 (7), 2248–2256.

23. Yoshimura Y, Wallach EE. Studies of the mechanism(s) of mammalian ovulation. *Fertil Steril*. 1987, 47 (1), 22–34.
24. Karaca Z, Keleştimur F, Polikistik Over Sendromu: Tanı ve Etiyopatogenez *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2009;2(2):17-22
25. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update*. 2003;9:275–289
26. Koçbulut E, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 2011
27. Segal S, Glatstein I, McShane P, Hotamisligil S, Ezcurra D, Carson R. Premature luteinization and in vitro fertilization outcome in gonadotropin/gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1755-9. Epub 2008 Apr 3
28. Haiyan Lin. Is a GnRH Antagonist Protocol Better in PCOS Patients? A Meta-Analysis of RCTs. *Plus One*, March 2014 | Volume 9 | Issue 3 | e91796
29. Y.Ganor Paz. What is the best treatment for women with polycystic ovarian syndrome and high LH/FSH ratio? A comparison among in vitro fertilization with GnRH agonist, GnRH antagonist and in vitro maturation. *J Endocrinol Invest* (2016) 39:799–803
30. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, Bontis J, Spanos E, Mantalenakis S (1995) The prognostic value of basal LH:FSH ratio in the treatment of patients with PCOS by assisted reproduction. *Hum Reprod* 10:2545–2549
31. Balen AH, Tan SL, McDougall J, Jacobs HS (1993) Miscarriage rates following IVF are increased in women with PCO and reduced pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 8:959–964
32. Gordon UD, Harrison RF, Hennelly B (2001) A randomized prospective assessor-blind evaluation of LH dosage and IVF. *Fertil Steril* 75:324–33
33. Mendoza C, Ruiz E, Ortega E et al (2002) Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 17:1017–1022
34. Ben-Shlomo I, Younis JS. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? *Reprod. Biomed. Online* 28(6), 669–683 (2014).

35. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 5(1), 17–34 (2006).
36. Ravn P. New paradigms in PCOS: impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Clinical approach. *Minerva Ginecol.* 67(2), 217–223 (2015).
37. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.* 83(5), 1454–1460 (2005).
38. Ertunc D., Tok E., Savaş A., Öztürk İ., Dilek S. Gonadotropin – releasing hormone antagonist use in controlled ovarian stimulation and intrauterin insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No. 4, March 1, 2010
39. van Wely M, Fauser BC, Laven JS, Eijkemans MJ, van der Veen F. Validation of a prediction model for the follicle-stimulating hormone response dose in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:1710–5.
40. Hosseini M, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of Gonadotropin releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients . *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol .36, No. 3:605-610, June 2010
41. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25(8):365-74.
42. Stadtmauer LA, Sarhan A, Duran EH, Beydoun H, Bocca S, Pultz B, et al. The impact of a gonadotropin-releasing hormone antagonist on gonadotropin ovulation induction cycles in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2011;95(1):216-20.
43. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, Devroey P. GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2006;12:333–340.

44. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008, 23 (3), 462–477.
45. Singh N, Naha M, Malhotra N, Lata K, Vanamail P, Tiwari A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature, *J Hum Reprod Sci.* 2014 Jan-Mar; 7(1): 52–57.
46. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2002;8:279–90.
47. Tarlatzis BC, Bili HN. Gonadotropin-releasing hormone antagonists: Impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:259–64
48. Del Gadillo JC, Siebzehrübl E, Dittrich R, Wildt L, Lang N. Comparison of GnRH agonists and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: A matched study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;102:179–83.
49. Moraloglu O, Kilic S, Karayalçin R, Yuksel B, Tasdemir N, Işik A, et al. Comparison of GnRH agonists and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in Turkish female patients. *Adv Ther.* 2008;25:266–73
50. Engel JB, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction: Pregnancy rate. *Reprod Biomed Online.* 2006;13:84–7.
51. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(5):640-9.
52. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used. A systematic review and meta-analysis? *Hum Reprod Update.* 2006;12:651–71.
53. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante C, Crosignani PG. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of

patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:2421–5.

54. Orvieto R, Meltzer S, Homburg R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J. What is the preferred GnRH analogue for polycystic ovary syndrome patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2009;91(Suppl 4):1466–8.

55. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, Steirteghem A, Devroey P. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2009;91:949–52.

56. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2003;80:1444–9.

57. Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril.* 1990;54:853–7.

58. Junk S.M., 2012. Improved implantation and ongoing pregnancy rates after single-embryo transfer with an optimized protocol for in vitro oocyte maturation in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 98, 888–892.

59. Das M, Son W., Buckett W., Tulandi T. In-vitro maturation versus IVF with GnRH antagonist for women with polycystic ovary syndrome: treatment outcome and rates of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* (2014) 29, 545–551

60. Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, Wu GJ, et al. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:1993–2000.

61. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod* 2007;22:2805–2813.

62. Damario MA, Barmat L, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonists improves in-vitro fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod* 1997;12:2359–2365.
63. Blumenfeld Z. Gonadotropin-releasing hormone antagonists instead of agonists: a change for the better? *FertilSteril* 2001;76: 443-4.
64. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000 ;15:1490-8. Erratum in: *Hum Reprod* 2000;15:1877.
65. European Middle East Orgalutran Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16 : 644–51.
66. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, [et al.]. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: A meta-analysis. *Reprod BioMed Online*. 2006, 13 (5), 628–638.
67. Lainas TG, Petsas GK, Zorzovilis IZ, Iliadis GS, Lainas GT, Cazarlis HE, et al. Initiation of GnRH antagonist on Day 1 of stimulation as compared to the long agonist protocol in PCOS patients. A randomized controlled trial: effect on hormonal levels and follicular development. *Hum Reprod*. 2007;22 (6):1540-6.
68. Mokhtar S., Sadeghi M., Akhondi M., Zafardoust S., Badenush B., Faetmi F., Nazari F., Kamali K., Mohammadzade A., ART Outcomes in GnRH Antagonist Protocol (Flexible) and Long GnRH Agonist Protocol during Early Follicular Phase in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *J Reprod Infertil*. 2015;16(3):148-154
69. Chung-Hoon Kim, Jei-Won Moon, Hyuk-Jae Kang, Jun-Woo Ahn, Sung-Hoon Kim, Hee-Dong Chae, Byung-Moon Kang, Effectiveness of GnRH antagonist multiple dose protocol applied during early and late follicular phase compared with

GnRH agonist long protocol in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI, *Clin Exp Reprod Med* 2012;39(1):22-27

70. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89:505–22.

71. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: A Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod*. 1993;8:1353–60.

72. Segal S, Glatstein I, Pang S, Go K, Carson R, Ezcurra R. Comparison of outcomes between controlled ovarian stimulation with GnRH -agonist vs GnRH-antagonist for in vitro fertilization cycles in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl 1): S232.

73. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Hum Reprod Update*. 2011;17:435.

74. D.Gardner (Editor) *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*. Fourth Edition. Informa Healthcare UK. 2012; page 240- 250

75. Allahbadia G. (Editor) *Manual of Ovulation Induction & Ovarian Stimulation Protocols*. Third edition. Jaype Brothers Medical publishers Kathmandu. Chapter 21, Mohamed Youssef, Mohamed Aboulghar. Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist Protocols: Fixed versus Flexible. 2016 page 176-180

76. Coccia M, Comparetto C, Bracco G, Scarselli G. GnRH antagonists. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 115S (2004) S44–S56)

77. Duijkers IJM, Klipping C, Willemsen WNP, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist cetrorelix in healthy female volunteers. *Hum Reprod* 1998;13:2392–8

78. Shastri SM, Barbieri E, Kligman I, Schoyer KD, Davis OK, Rosenwaks Z. Stimulation of the young poor responder: comparison of the luteal estradiol/gonadotropin-releasing hormone antagonist priming protocol versus oral contraceptive microdose leuprolide. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):592-5

79. Hardy K. Robinson FM. Paraschos T. Wicks R. Franks S. Winston RM. Fertilization and early embryology: Normal development and metabolic activity of preimplantation embryos in vitro from patients with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1995;10(8):2125-35
80. Cano F, Garcia-Velasco JA, Millet A, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: identification of a particular subgroup of women. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:254-60.
81. van der Spuy ZM. Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004;18(5):755-71.
82. Weghofer A. Munné S. Brannath W. Chen S. Tomkin G. Cekleniak N. Gleicher N. The impact of LH-containing gonadotropins on diploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation. *Human Reproduction* 2008;23(3): 499-503
83. O.Hamdine, N.S. Macklon, M.J.C.Eijkemans, J.S.E. Laven, B.J.Cohlen, A.Verhoeff, P.A.vanDop, R.E.Bernardus, C.B.Lambalk, G.J.E. Oosterhuis,C.A.G.Holleboom, G.C. van den Dool – Maasland, H.J. Verburg, P.F.M. van der Heijden, A. Blankhart, B.C.J.M. Fauser, and F.J. Broekmans, The CETRO trial study group Comparison of early versus late initiation of GnRH antagonist co-treatment for controlled ovarian stimulation in IVF: a randomized controlled trial, *Human Reproduction* , Vol.28, No.12 pp. 32273235, 2013
84. Bahçeci M., Uluğ U., Ben –Shlomo I., Erden HF., Akman MA., Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease : A randomized , prospective pilot study *J Reprod Med* .2005;50:84-90
- 85.I.E.Messinis, D.Loutradis, E.Domali, C.P.Kotsovassilis, L.Papastergiopoulou, A.Kallitsaris, P.Drakakis, K.Dafopoulos and S.Milingos, Alternate day and daily administration of GnRH antagonist may prevent premature luteinization to a similar extent during FSH treatment, *Human Reproduction* Vol.20, No.11 pp. 3192–3197, 2005