

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KLİNİĞİMİZDEKİ İN VİTRO FERTİLİZASYON-EMBRİYO TRANSFERİ(IVF-ET)
UYGULAMALARINDA GnRH ANTAGONİST VE AGONİST PROTOKOLLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI: 1000 SİKLUSUN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Seda ŞAHİN AKER

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ruşen AYTAÇ

ANKARA

2015

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim boyunca desteğini, yardımını ve nezaketini esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Ruşen Aytaç'a,

Eğitimime sağladıkları katkıları nedeniyle değerli hocalarıma,

Hayatımın en güzel anlarına katkılarından dolayı Prof.Dr.Cem Atabekoğlu'na, cerrahi alanda desteklerini esirgemeyen Uzm.Dr.Murat Seval'e ve Uzm.Dr.Tuncay Yüce'ye,

Asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olup bana destek olan sevgili eşime, anneme, babama, kardeşime ve hayat enerjim oğluma,

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr.Seda ŞAHİN AKER

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	3
2.1.1.Anamnez.....	4
2.1.2.Fizik muayene	5
2.1.3.Laboratuvar incelemeleri	6
2.1.4. Ultrasonografi.....	6
2.1.5. Uterin kavite ve tubal geçirgenliğin değerlendirilmesi.....	7
2.1.6. Semen analizi.....	8
2.1.7. Ovulasyonun değerlendirilmesi	9
2.1.7.a. Bazal vücut ısı ölçümü	9
2.1.7.b. Üriner LH tayini	10
2.1.7.c. Endometrial biyopsi.....	10
2.1.7.d. Serum progesteron ölçümü.....	11
2.1.7.e. Transvajinal ultrasonografi.....	11
2.1.8. Over rezervinin değerlendirilmesi.....	11
2.1.8.a. FSH ve Estradiol ölçümü	12
2.1.8.b. AMH ölçümü	12
2.1.8.c. İnhibin B ölçümü.....	13
2.1.8.d. Klomifen sitrat ‘challenge’ test (CCCT)	13

2.1.8.e. Overlerin ultrasonografik değ�erlendirilmesi	14
2.1.8.e.1. Antral folikül sayısı	14
2.1.8.e.2. Ovaryen volüm	14
2.2. İnfertilite Nedenleri	15
2.2.1.Erkek faktörü	15
2.2.2.Ovulatuar disfonksiyon	16
2.2.3.Tubo-peritoneal patoloji.....	16
2.2.4.Uterin faktör.....	17
2.2.5.Açıklanamayan infertilite	18
2.2.6. Endometriozis	19
2.3. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon	20
2.3.1.Tedavi protokolleri.....	21
2.3.1.a.GnRH Agonist Protokol (Uzun protokol)	21
2.3.1.b.GnRH antagonist protokol (Kısa protokol)	23
2.4. Ovaryen Hiperstimülasyon sendromu ve ‘Coasting’	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.İstatistiksel değ�erlendirme	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇLAR.....	47
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMH	: Anti müllerian hormon
AFS	: Antral folikül sayısı
ART	: Assisted reproductive technology(Yardımla üreme teknolojisi)
CCCT	: Klomifen sitrat 'challenge' test
CFTR	: Kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen
CI	: Güven aralığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E₂	:Estradiol
ET	: Embriyo transferi
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin 'releasing' hormon
HMG	: İnsan menopozal gonadotropini
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IVF	: İn vitro fertilizasyon
KOH	: Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon
LH	: Luteinize edici hormon
NSAİİ	: Non steroidal anti inflamatuvar ilaç
OPU	: 'Oocyte pick up'
PID	: Pelvik inflamatuvar hastalık
PCOS	: Polikistik over sendromu
rFSH	: Rekombinant FSH

TSH	: Tiroit stimülan hormon
ÜYTE	: Üremeye yardımcı tedavi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YÜT	: Yardımcı üreme tedavisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.2. Agonist ve antagonist protokol gruplarına göre infertilite tipi dağılımı	31
Şekil 4.3. Agonist protokol uygulanan siklularda infertilite nedenleri.....	32
Şekil 4.4. Antagonist protokol uygulanan siklularda infertilite nedenleri.....	32
Şekil 4.5. Agonist ve antagonist protokol uygulanan siklularda ' <i>coasting</i> ' uygulaması.....	34

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Semen analizi için en düşük referans değerler	8
Tablo 2.2. Semen patolojilerinin tanımlanması	9
Tablo 2.3. GnRH analoğu doz şemaları	22
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri	25
Tablo 4.1. Agonist ve antagonist gruplardaki hastaların demografik özellikleri	29
Tablo 4.2. Agonist ve antagonist protokol grubunda infertilite tipi ve nedeni dağılımı	31
Tablo 4.3. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi karakteristikleri	33
Tablo 4.4. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi sonuçları ...	36
Tablo 4.5. Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranları	37
Tablo 4.6. Agonist ve antagonist protokol gruplarında elde edilen gebeliklerin oranları.....	37
Tablo 4.7. Primer-sekonder infertil hasta grubunda siklus başına klinik gebelik oranı	38

1.GİRİŞ

İnfertilite en az bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir problemdir.

İnfertiliteyi 'çiftlerin hastalığı' olarak tanımlamak gerekir ve çiftlerin eş zamanlı değerlendirilmeye alınması uygundur. Çiftler infertilite türü, nedeni, süresi, ovaryen rezerv, hormonal durum, tubal açıklık, semen parametrelerine göre değerlendirilir ve tedavi planlanır. Öncelikle tubal faktörün tedavisi için geliştirilen yardımcı üreme tedavileri günümüzde tüm infertilite nedenlerine uygulanmaktadır.

Yardımcı üreme tedavilerinde, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ile overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirilmektedir. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon esasında iki temel tedavi protokolünden oluşmaktadır. Bunlar yaklaşık 40 yıldır kullanımda olan GnRH (Gonadotropin "releasing" hormon) agonist protokol ve 1999'dan beri kullanımda olan GnRH antagonist protokoldür.

Yardımcı üreme tedavilerinde en sık kullanılan yöntemler in vitro fertilizasyon(IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'dir. İn vitro fertilizasyon yöntemi ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılındadır, ilk canlı doğum ise 1978 yılındadır. Günümüze kadar yaklaşık beş milyon gebelik yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiştir. Ülkemizde de 110'dan fazla üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE) merkezi bulunmakta ve infertil çiftlere hizmet vermektedir.

GnRH agonist ve antagonist tedavi protokolünün üstün yönlerini belirlemek tedavi seçiminde ve sonuçların iyileştirilmesinde çok önemlidir. Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi(IVF-ET)

uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

İnfertilite en az bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir problemdir (1). Bir yıllık sürenin sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (2).Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması ve sosyo-ekonomik şartlardaki değişiklikler gebe kalma yaşının geciktirilmesine neden olmaktadır. Bu nedenlere bağlı olarak, infertilite merkezlerine başvuru oranı giderek artmaktadır (3).

İnfertil çiftlerin infertilite tipi ve nedeni öncelikle belirlenmelidir. İnfertilite tipine göre primer ve sekonder infertilite olmak üzere ikiye ayrılır. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite; canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denir. İnfertilite nedenleri ise erkek faktör, tuboperitoneal faktör, ovulatuvar disfonksiyon, açıklanamayan infertilite, endometriozis olmak üzere gruplandırılır.

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite, bir siklusta canlı doğuma kadar gidebilecek gebelik oluşma olasılığına ise fekundite denir. Siklus fekunditesi insanlarda %20 civarındadır. Gebelik oranları ise; ilk 3 ayda %57, ilk 6 ayda %72, ilk 1 yıl sonunda %85, 2. yıl sonunda %93 tür.

2.1.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertil bir çiftin değerlendirilmesinde öncelikle spontan gebelik şansı belirlenmelidir. Çiftlerin %85'i bir yılın sonunda yardımcı bir tekniğe ihtiyaç duymadan gebelik elde edebilmektedir. Fakat gebelik elde edilemezse

yardımcı üreme teknikleri açısından değerlendirilir. Oligomenore veya amenore öyküsü olan, uterin, tubal, peritoneal hastalığı olan, evre 3-4 endometriozisi olan, azalmış over rezervi olan, bilinen ya da şüpheli erkek subfertilitesi olanlar ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda daha erken değerlendirme gerekmektedir (4).

İnfertilite 'çiftlerin hastalığı'dır ve çiftler birlikte değerlendirilmelidir. Değerlendirmede detaylı anamnez ve fizik muayene esastır.

2.1.1. Anamnez

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin öyküsü detaylı alınmalıdır. İnfertilite süresi, seksüel öykü, koitus sıklığı, menstrüasyon düzeni, sigara, alkol, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, dismenore, dispareni, galaktore varlığı, anormal servikal 'smear' sonucu, geçirilmiş operasyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları, mesleği, daha önce uygulanan infertilite tedavileri, yapılan embriyo transferleri, ailede erken menopoz, infertilite öyküsü anamnezde sorgulanmalıdır. Antineoplastik ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti, non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı da sorgulanmalıdır. NSAİİ prostaglandin inhibitörüdür ve folikül duvarının rüptürünü inhibe etmektedir. Prostaglandinlerin implantasyonda rol aldığı bilinmektedir. Ovulasyon döneminde ya da bir hafta öncesinde NSAİİ kullanımı artmış düşük riski ile ilişkilidir (5). Sigara kullanımının çiftlerin her ikisini etkilediği bilinmektedir. Erkeklerde azalmış semen volümü, bozulmuş semen parametreleri, kadında ise azalmış fekundite, gamet mutasyonuna yol açarak artmış düşük oranlarına neden olur (6).

Çiftlerin hayat tarzı, beslenme alışkanlıkları, aşırı kilo alımı ya da kilo kaybı, aşırı fiziksel aktivite gibi değiştirilebilir faktörler de değerlendirmeye alınmalıdır. İnfertilitenin tipi (primer ya da sekonder infertilite) anamnezde sorgulanmalıdır.

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

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

2.1.2.Fizik muayene

Tansiyon arteriyel, nabız ölçülmeli, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. VKİ kilo/boy^2 formülü ile hesaplanır ve kg/m^2 olarak ifade edilir. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün obezite kriterlerine göre VKİ 18,5-24,9 kg/m^2 arasındaki değerler normal kabul edilmektedir. Kadınlarda obezite menstrüel bozukluklar, spontan gebelik oluşumunda gecikme, anovulatuvar infertilite, siklus başına gebelik ve doğum oranlarında düşme, artmış abortus oranı, morbiditede artış, infertilite tedavilerinde yetersizlikle ilişkilidir (9). Obezite kadınları etkilediği kadar erkekleri de etkilemektedir. Artmış VKİ, azalmış sperm konsantrasyonu ve motilitesi ile ilişkilidir (10).

Tiroit bezinde ele gelen nodül, hassasiyet, sekonder seks karakterleri, akantozis nigrikans, galaktore ve hirsutizm açısından hasta değerlendirilmelidir.

Jinekolojik muayene ile vagina ve serviks anatomik ve konjenital patolojiler açısından değerlendirilmelidir. Rektovaginal muayeneyi de pelvik muayenenin bir parçası olarak yapmak gerekmektedir.

Erkek hastanın muayenesinde meme gelişimi, kıllanma, mikropenis varlığı, testis boyutu, varikozel varlığı için değerlendirmek gerekir. Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen (CFTR) bozukluğu ile ilişkilidir ve erkek infertilitesinde önemli bir etkindir (11).

2.1.3.Laboratuvar incelemeleri

İnfertil çiftin laboratuvar incelemesi öncelikle kan grubu tayini, Rh antijeni ve tam kan sayımı yapılarak başlanır. Servikovajinal smear testi mevcut servikal patolojiler ve malignite ekartasyonu için gereklidir. Rubella serolojisine de bakılması gerekir ve immünize değilse tedavi öncesi Rubella aşısı yapılmalıdır. Hepatit B, hepatit C ve HIV serolojisi bakılmalıdır. Tubal patolojide önemli rol oynayan Chlamydia trachomatis için klamidyä antikor testleri önerilmektedir. Prolaktin, tiroit fonksiyon testleri, testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat gibi hormonal incelemeler ise rutin olarak yapılmamalı, şüpheli durumlarda değerlendirilmelidir.

2.1.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi ile endometrium kalınlığı, adneksiyel kitleler, ovaryen ve paraovaryen kistler, endometrioma, polikistik overler, intrakaviter patolojiler, uterusun boyutu, pozisyonu, uterin miyomların lokalizasyonu ve boyutu, konjenital anomaliler ve hidrosalpenks değerlendirilir.

2.1.5. Uterin kavite ve tubal geçirgenliğin değerlendirilmesi

Tubal geçirgenliğin değerlendirilmesi infertil hastalarda çok önemlidir. Tubal patens ve uterin kavite öncelikle histerosalpingografi (HSG) ile değerlendirilir. Uterin kavitedeki miyomlar, polipler, sineşiler, tubal oklüzyon ve müllerian defektler HSG ile görülebilir. Ayrıca mekanik lavaj etkisi ile tubalar açılabilir. HSG'nin dezavantajı peritubal adezyonları değerlendirememesi, ağrılı bir işlem olması ve enfeksiyon riskidir.

HSG ile saptanan intrauterin patolojilerin eksizyonunda histeroskopi çok faydalıdır. Ofis şartlarında uygulanabilmesi ve kaviteyi direkt vizüalize ediyor olması histeroskopinin avantajlarıdır.

Histerosalpingo kontrast sonografi ultrasonografik bir yöntemdir ve tubal patens konusunda radyasyona maruz kalmadan bilgi verir. Uterus, tubalar ve overler hakkında da fikir verir (12).

Salin infüzyon sonohisterografi radyasyon maruziyeti olmadan ofis şartlarında yapılabilen bir işlemdir. Endometrial kavitenin değerlendirilmesini sağlar.

Laparoskopi ile pelvik anatomi daha net değerlendirilir. HSG'si anormal olan, geçirilmiş pelvik enfeksiyon öyküsü olan, rüptüre apandisit ve abdominopelvik cerrahi öyküsü olanlar öncelikle laparoskopi ile değerlendirilebilir. Laparoskopinin dezavantajları ise hastanede yatış gerektirmesi, enfeksiyon riski, mesane, barsak ve damar yaralanma riski ve pahalı bir işlem olmasıdır.

2.1.6. Semen analizi

İnfertilite nedeni ile hasta değerlendirilmesinde semen analizinin vazgeçilmez bir yeri vardır. Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası verilmelidir. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir. Anormal sonuçlarla karşılaşıldığında semen analizini tekrarlamak gerekmektedir. Semen analizinde DSÖ'nün 2010 referans değerleri baz alınmaktadır (13).

Tablo 2.1. Semen analizi için en düşük referans değerler

Parametreler	En düşük referans değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (10^6)	39(33-46)
Sperm konsantrasyonu (10^6 /mL)	15 (12-16)
Total motilite (%)	40(38-42)
Progresif motilite (%)	32 (31-34)
Sperm morfolojisi(%)	4 (3-4)
Vitalite (%)	58 (55-63)
pH	>7.2
Peroksidaz+Lökosit (10^6 /mL)	<1
MAR (Mixed antiglobulin reaction)Testi (%)	<50
Immunobead testi	<50
Seminal çinko (μ mol/ejakulat)	>2,4
Seminal fruktoz(μ mol/ejakulat)	>13
Seminal nötral glukozidaz(μ U/ejakulat)	>20

Referans aralığının dışında kalan semen patolojileri DSÖ 2010 kılavuzuna göre tablodaki gibi tanımlanmaktadır. (13).

Tablo 2.2. Semen patolojilerinin tanımlanması

İsimlendirme	Tanım
Normozoospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligozoospermi	Konsantrasyon için referans değerden daha düşük değer
Asthenozoospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratozoospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoasthenoteratozoospermi	Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
Azoospermi	Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi
Kriptoospermi	$<1 \times 10^6$ sperm/mL

2.1.7. Ovulasyonun değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerin %15'inde ovulasyon bozukluğu rol oynamaktadır ve kadın infertilitesinin %40'ına yakın etkenidir. Ovulatuar disfonksiyonun en sık nedeni polikistik over sendromu, obezite, aşırı kilo alımı ve kilo kaybı, ağır egzersiz, tiroit disfonksiyonu ve hiperprolaktinemidir. Anormal uterin kanaması olan, oligomenoreik, amenoreik kadınlarda ovulasyon tespiti için spesifik testler yapılmasına gerek yoktur. Menstrüel siklusu düzenli olan kadınların çoğu ovulatuar olmasına rağmen infertilite araştırmasında ovulasyonun saptanması gerekmektedir. Bu durum koitus zamanlaması ve yardımcı üreme tekniklerine(YÜT) yönlendirilmesinde önemli rol oynar.

2.1.7.a. Bazal vücut ısı ölçümü

Ovulatuar fonksiyonu ortaya koyan basit ve ucuz bir yöntemdir. Ovulasyon sonrası oluşan corpus luteumdan salgılanan progesteronun termojenik etkisi temeline dayanır. Ovulatuar siklularda bifazik bazal vücut ısı paterni görülmekte iken anovulatuar siklularda monofazik patern görülür. Siklus ortası LH (Luteinize edici hormon) yükselmesini takiben 12

saatten itibaren 4 gün boyunca bazal vücut ısısı artışı sürer. 36,1-36,6° C olan normal vücut ısısı 0.2-0.5 ° C artar. Fertilitenin en yüksek olduğu dönem siklus ortası vücut ısısı artışından 7 gün önceki dönemdir. Bazal vücut ısısı artışından menstrüasyona kadar geçen süre luteal fazı oluşturmaktadır. Bu sürenin 10 günün altında olması luteal faz yetmezliğini akla getirmelidir. Ovulasyon zamanını ortaya koymakta yetersiz olduğu için bazal vücut ısısı ölçümü önemini yitirmiştir (4).

2.1.7.b. Üriner LH tayini

LH idrarla atılmaktadır ve siklus ortası LH pik değerleri 48-50 saat sürer. Bu dönemde idrarda LH tespit edilen kitler kullanılarak pozitif sonuçlar elde edilir. Bu kitlerin gün ortasında veya akşam yapılması önerilmektedir. Beklenen LH yükselmesinden 48-72 saat önce testleri yapılmaya başlanır ve test pozitif çıkınca 48 saat süresince gebelik şansı yüksektir. Testin kullanım kolaylığı olmasına rağmen dezavantajları ürünler arasında sonuçlarda değişkenlik olması, maliyet yükü, yanlış negatif, yanlış pozitif sonuçlar olmasıdır (4).

2.1.7.c. Endometrial biyopsi

Endometrial biyopsi tercihen menstrüasyonun 21-24. günlerinde yapılır. Corpus luteumdan salgılanan progesteron, endometriumda sekretuar değişiklikler yapar bu da ovulasyonu gösterir. Histoloji ile siklus günü arasında 2 günden fazla fark varsa luteal faz yetmezliğini ortaya koyar. Uzun yıllar boyunca endometrial biyopsi luteal faz yetmezliği ve ovulasyon tanısında altın standart olarak kullanılmasına rağmen; infertil ve fertil hastaları ayıramaması ve invaziv bir işlem olması nedeniyle terk edilmiştir. Sadece endometrit ve neoplazi şüphesinde kullanılmaktadır (14) .

2.1.7.d. Serum progesteron ölçümü

Ovulasyonu objektif bir şekilde serum progesteron ölçümü ile gösterebiliriz. Ölçümün siklusun 21.günü yapılması yerine beklenen adetten 7 gün önce yapılması önerilmektedir. Progesteronun 3 ng/mL üzerinde olması ovulasyonu göstermektedir. Progesteron ölçümü luteal fazın kalitesi hakkında da bilgi verir. Normal luteal faz için minimum serum progesteron düzeyi hakkında konsensus yoktur fakat 10 ng/mL'den fazla olması genellikle kabul edilmektedir (15).

2.1.7.e. Transvajinal ultrasonografi

Foliküler faz boyunca yapılan seri transvajinal ultrasonografi ile foliküler gelişim izlenir. Preovulatuvar foliküllerin gelişimi, ovulasyon sonrası dominant folikülün gerilemesi, içerisinde ekojenitelerin görülmesi, Douglasta serbest sıvı görülmesi ovulasyonu gösterir. Fakat maliyet yükünün fazla olması diğer yöntemlerin tercih edilmesine neden olmaktadır.

2.1.8. Over rezervinin değerlendirilmesi

Ovaryen rezerv, mevcut foliküllerin sayısı, kalitesi, reproduktif potansiyel hakkında bilgi vermektedir. İnfertilite tanısı olarak kullanılan bazal testlerden değildir. 35 yaşın üzerindeki kadınlar, ailede erken menopoz öyküsü, tek over varlığı, ovaryen cerrahi öyküsü olanlar, kemoterapi, pelvik radyasyon alanlar, açıklanamayan infertilitesi olanlar, gonadotropin stimülasyonuna yetersiz cevap verenler, YÜT(Yardımcı üreme tedavisi) planladığımız hastalara bu testleri uygularız. Over rezerv testleri biyokimyasal testler ve overlerin ultrasonografik değerlendirilmesi olarak iki gruba ayrılır. Biyokimyasal testler statik testler (Folikül stimülan hormon (FSH), Estradiol(E₂) ölçümü, Anti müllerian hormon(AMH) ölçümü, İnhibin B

ölçümü ve dinamik testler(Kломifen sitrat ‘challenge’ test (CCCT)) olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.8.a. FSH ve Estradiol ölçümü

FSH düzeylerindeki artış reproduktif yaşlanmayı ortaya koyan önemli belirteçlerdendir. Erken foliküler fazda, siklusun 2-4. günlerinde ölçülmesi önerilmektedir. FSH değerin 10IU/L üzerinde olması hastanın stimülasyona zayıf cevap vereceğini göstermektedir. Estradiolün tek başına değeri çok azdır, FSH ile birlikte yetersiz ovaryen rezervin değerlendirilmesinde anlamlıdır. FSH’ın normal, estradiol seviyesinin yüksek olduğu durumlarda (> 60-80 pg/mL) stimülasyona zayıf cevap vereceği, iptal oranlarının artacağı ve gebelik elde etme şansının azalacağı bilinmelidir (4). FSH ve estradiolün ikisinin de yüksek olduğu durumlarda stimülasyona cevap çok zayıf olacaktır.

2.1.8.b. AMH ölçümü

AMH, TGF- β ailesinden glikoprotein yapıda bir hormondur. Preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Gonadotropinlerden bağımsız salınır, siklus içinde ve sikluslar arasında düzeyleri bakımından fark yoktur. Siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir ve ovaryen folikül havuzu hakkında bilgi verir. AMH ve antral folikül sayımı stimülasyona zayıf ovaryen cevabı çok iyi değerlendirirken; gebelik elde etme şansını ortaya koymakta yetersizdir (16). Henüz belirlenen alt sınır olmamasına rağmen 1 ng/mL altında olması kötü sonuçla ilişkilidir.

2.1.8.c. İnhibin B ölçümü

İnhibin B, erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden foliküler faz boyunca salgılanır. FSH ve estradiol gibi erken foliküler fazda, siklusun 2-4. günlerinde ölçülmesi önerilmektedir. İnhibin B pitüiter düzeyde FSH salınımını inhibe eder. İnhibin B düzeyleri ekzojen GnRH ve FSH stimülasyonu ile artar ve menstrüel siklus içinde farklılık gösterir. YÜT sikluslarında inhibin B düzeyi 45 pg/mL üzerinde ise elde edilen oosit sayısı yüksekken; inhibin B'nin daha düşük değerlerde olduğu sikluslarda iptal oranları yüksek bulunmuştur (17). İnhibin B'nin pozitif prediktif değeri düşük, negatif prediktif değeri yüksektir bu yüzden ovaryen rezervin belirlenmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.1.8.d. Klomifen sitrat '*challenge*' test (CCCT)

Klomifen sitrat '*challenge*' test siklusun bazal ve stimülasyon sonrası endokrin değişkenlerini değerlendirebildiğimiz provokatif bir testtir. Siklusun 3. günü bazal FSH ölçümünü takiben 5. ve 9. günleri arasında klomifen sitrat 100 mg/gün kullanılır ve siklusun 10.gününde FSH ölçümü yapılır. Azalmış over rezervi olan hastalarda östrojen ve inhibin B'nin yetersiz baskılaması sonucu yüksek FSH sonuçları ile karşılaşılır. Beklenen 3. gün ve 10. gün FSH değerlerinin 15 IU/L altında olmasıdır. 10. gün FSH değerinin 3.gün FSH değerine göre yüksek sensitivitesi düşük spesifisitesi bulunmaktadır (18).

2.1.8.e. Overlerin ultrasonografik değ erlendirilmesi

Overlerin ultrasonografik değ erlendirilmesinde antral folikül sayısı ve ovaryen volüm incelenmektedir.

2.1.8.e.1. Antral folikül sayısı

Antral folikül sayısı (AFS), erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile her iki overde bulunan 2-10 mm boyutlarında antral foliküllerin toplamıdır. İlerleyen ya larda ovaryen folikül havuzunun azalmasıyla AFS da azalır. Her iki overde toplam 4 ve altında AFS olması ovaryen stimülasyona düşük yanıt ve gebelik elde etmede g   l kle ilişkilidir. AFS stimülasyona zayıf yanıt ve tedavi başarısızlığı hakkında yüksek spesifisitesi, düşük sensitivitesi vardır.

2.1.8.e.2. Ovaryen volüm

Ovaryen volüm hesaplanmasında over çapları 3 düzlemde ölçülür. Volüm formülü ($\text{Volüm} = D1 \times D2 \times D3 \times 0.52$) kullanılarak hesaplanır ve her iki over volümünün ortalaması kullanılır. Ovaryen folikül havuzunun ya la azalması ile over volümü azalır. Over volümünün düşük olması (<3 mL) stimülasyona zayıf cevabı belirlemede yüksek spesifisiteye (%80-90) sahiptir, sensitivite aralığı geniştir (%11-80) (19). Stimülasyona zayıf yanıt hakkında bilgi sağlarken gebelik elde etme  ansı konusunda fikir vermemektedir. Bu yüzden ovaryen rezerv değ erlendirilmesinde ovaryen volüm, AFS kadar kullanışlı değildir.

2.2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenleri altı ana grup altında değerlendirilir.

- Erkek faktörü
- Ovulatuvar disfonksiyon
- Tubo-peritoneal patoloji
- Uterin faktör
- Açıklanamayan infertilite
- Endometriozis

İnfertilite nedenlerinin dağılımı yaş grubuna göre değişmektedir. Erkek faktörü infertilite nedenlerinin %30-40'ını oluşturur ve daha yaşlı çiftlerde görülür. Tuboperitoneal patoloji %30-40 oranındadır yaşlı ve genç çiftlerde benzer orandadır. Ovulatuvar disfonksiyon %20-40 oranındadır ve genç çiftlerde daha sık görülür. Açıklanamayan infertilite ise %10-30 oranında görülür ve yaşlı çiftlerde daha sık rastlanır. Uterin faktör nadir görülen bir durumdur (20).

2.2.1.Erkek faktörü

Erkek faktörü, infertilite nedenlerinin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır. İnfertil çiftin değerlendirilmesinde temel değerlendirme parametresi semen analizidir ve tedavi protokolü seçiminde önemli rol oynamaktadır. Anormal semen analizi olan durumların %25'i düşük sperm motilitesi ile ilişkilidir. Semen analizinde total motil sperm sayısının 1 milyonun altında olması in vitro fertilizasyon (IVF) endikasyonu koydurur. Erkek faktörü infertilitesi nedeniyle yapılan IVF başarısı sperm motilite ve morfolojisinin derecesine, kadın yaşına bağlıdır. Semen analizi sonucunun normal olması infertilite değerlendirilmesinde kadına yöneltilmektedir. Tekrarlayan semen analizinin

bozuk olması durumunda hipotalamus-hipofiz-gonad aksının bütünlüğünü değerlendirmek için FSH, LH, testosteron, tiroit stimulan hormon (TSH), prolaktin değerlerine bakılır. Azoospermik hastalarda obstrüktif ya da nonobstrüktif azospermiyi ayırmak için testis biyopsisi yapılır. Bilateral vas deferens yokluğunda CFTR gen mutasyon analizi istenmelidir. Azoospermik hastaların %10-15'inde kromozomal anomali izlenir. Bozuk semen analizinde ileri değerlendirmeyi Y kromozom mikrodelsiyonları, karyotip, sperm DNA hasarı analizi oluşturur (11).

2.2.2.Ovulatuar disfonksiyon

Kronik anovulasyon infertilitenin yaygın nedenlerindendir. Anovulasyon klinik prezantasyonu oligomenore ya da amenoredir. Çoğu anovulatuar kadının düzensiz menstrüel siklusu vardır. Düzenli adet gören kadınlarda da nadiren anovulasyon görülmektedir. Ovulatuar disfonksiyon nedenlerine bakıldığında %35 hipotalamik disfonksiyon, %15 hipofizer disfonksiyon, %50 ovaryen disfonksiyon kaynaklıdır. Hipotalamik disfonksiyon nedenleri kilo problemleri,yeme bozuklukları,stres ve yoğun egzersizdir. Hipofizer bozukluklara bakıldığında prolaktinoma, boş sella sendromu, Sheehan sendromu, Cushing hastalığı ve akromegalidir. Ovulatuar disfonksiyonun en önemli nedenleri ise düşük over rezervi ve Polikistik over sendromu (PCOS)'dur. Tiroit hastalıkları da anovulasyonla ilişkilidir, tanıda atlanmaması gerekir. Anovulatuar hastalar infertilite tedavilerinde başarılıdır ve normal çiftlere benzer fekundabilitesi vardır.

2.2.3.Tubo-peritoneal patoloji

Pelvik inflamatuvar hastalık (PID), rüptüre apandisit, ektopik gebelik öyküsü, septik abortus, geçirilmiş tubal cerrahi tubal ve peritoneal hasara yol açarak infertiliteye neden olmaktadır. Tekrarlayan PID epizotlarının tubal

infertiliteye neden olma oranlarına bakıldığında ilk atak sonrası %12, ikinci atak sonrası %23, üçüncü atak sonrası %54'tür (20). İnfertilite nedenli PID etyolojisinde rol oynayan mikroorganizma *Chlamydia trachomatis*'tir.

Geçirilmiş PID atakları olan ve tubal patolojiden şüphelendiğimiz kadınlarda klamidya antikor testi yaparak sebebi indirekt olarak göstermiş oluruz. Tubal patolojide distal tubal obstrüksiyon, proksimal tubal obstrüksiyon, adezyonlar ve hidrosalpenks rol almaktadır. Laparoskopik olarak bu etkenlerin ortadan kaldırılması IVF başarısını arttırmaktadır. Cerahinin en başarılı olduğu grup ise distal tubal obstrüksiyon grubudur. Fimbrioplasti, fimbrial adezyonların açılması, neosalpingostomi laparoskopik olarak uygulanabilecek prosedürlerdir. Proksimal tubal obstrüksiyonda ise histeroskopik veya floroskopik tubal kateterizasyon uygulanabilir; obstrüksiyon unilateralse ek tedavi gerekmemektedir. İmplantasyonu bozan embriyotoksik içeriği nedeniyle hidrosalpenksin laparoskopik eksizyonu gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırmaktadır (20).

2.2.4.Uterin faktör

Uterin faktörün, infertilite nedenleri arasında sıklığı azdır, fakat mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Fertilitiyi etkileyebilecek uterin anomaliler; konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin adezyonlardır. Konjenital uterin malformasyonlar infertil grupta prevalansı %2-3 oranındadır, tekrarlayan gebelik kaybında prevalansı %10-13 oranındadır. Septat uterus en sık görülen uterin anomalidir ve reproduktif başarısızlık ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Uterin septumun histeroskopik eksizyonu özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ve infertilite tedavisi başlayacağımız grupta önerilmektedir.

Leiomyomlar infertil hastaların %5-10'ununda bulunmaktadır. Submuköz ve intramural kaviteyi deplase eden miyomların implantasyon

oranlarını düşürdüğü ve submuköz miyomların histeroskopik olarak, intramural miyomların laparoskopik ya da laparotomik eksizyonunun infertilite tedavisinde başarıyı arttırdığı gösterilmiştir.

Endometrial polip infertil hastaların %3-10'unda görülmektedir. Endometrial polipler implantasyon başarısızlığına neden olmaktadır. İnfertil hasta grubunda submuköz miyomlarda olduğu gibi endometrial polipler de çıkartılmalıdır.

İntrauterin sineşi (Asherman sendromu) bazal endometrium dokusunun travmaya uğraması sonucu oluşur. İntrauterin girişimler etyolojide rol oynamaktadır. En sık neden postpartum dönemde yapılan küretajlarla birlikte isteğe bağlı gebelik sonlandırmalarıdır. Terapötik küretajlar, miyomektomi, septum rezeksiyonu ve diğer uterin girişimler sonrası da oluşmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz ve şistozomiazis enfeksiyonu endometriumun bazal tabakasında hasar meydana getirerek adezyonlar oluşturmaktadır. İntrauterin sineşi infertilite, amenore, hipomenore, ağrı ve tekrarlayan düşükle prezante olabilir. Tedavi histeroskopik rezeksiyondur ve işlem spontan gebelik şansını arttırmaktadır (20).

2.2.5.Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerin temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile tanı konur. Temel değerlendirme mutlaka ovulasyonun tespiti, sperm analizi ve tubal patensin gösterilmesini içermelidir. Laparoskopi açıklanamayan infertil kadınların değerlendirilmesinde rutin bir yöntem değildir. Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin %10-30'unda görülmektedir. Açıklanamayan infertilite, infertilite değerlendirilmesinde ortaya konulamayan fekundite defektinden kaynaklanmaktadır. Açıklanamayan infertilite 35 yaş üzeri kadınlarda, infertilite süresi uzun çiftlerde daha sık karşımıza

çıkılmaktadır. İnfertilite nedeni ortaya konamadığı için açıklanamayan infertilitede tedavi ampiriktir. Ekspektan tedavi özellikle genç hastalara ve 2 yıldan az infertilite süresi olanlara uygulanabilir. 35 yaşın üzerinde olan hastaların aylık fekümdite oranı %1-3'e düşebilmektedir. Dolayısıyla 35 yaşın üzerinde olan ve 2 yıldan uzun infertilite süresi olan hastalara agresif tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır (21).

2.2.6. Endometriozis

Endometriozis, endometrial dokunun endometrial kavite dışında, overler, tüpler, douglas ve vücudun çeşitli yerlerinde yerleşen, pelvik ağrı,adneksiyal kitle ve infertilite ile prezente olan sıklıkla rastlanan kronik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda infertil kadınların %25-50'sinde endometriozis bulunmaktadır ve endometriozisi olan kadınların da %30-50'inde infertilite sorunları bulunmaktadır (22). Fekundite oranı normal çiftlerde aylık %15-20 iken endometriozisi olan kadınlarda bu oran %2-10'a gerilemektedir (23). Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki net olarak ortaya konamasa da suçlanan mekanizmalar mevcuttur. Endometrioziste oluşan yapışıklıklar nedeniyle anatominin bozulması oositin atılması, fimbria tarafından yakalanması ve transportunu etkilemektedir. Endometriozisli hastaların endometriumunda artmış IgA ve IgG düzeyleri ile lenfosit sayısında artış vardır. Endometriozisli bazı kadınlarda endometrial otoantikörler endometrial reseptivite ve implantasyonu bozmaktadır. Bazı endokrin bozukluklar; luteinize rüptüre olmamış folikül sendromu, luteal faz disfonksiyonu, prematür LH yükselmesi ve anormal foliküler gelişimde infertilite ile ilişkilendirilmiştir. Endometriozisli hastaların periton sıvı volümünde artmış aktive makrofajlar, interlökinler (IL-1,IL-6,IL-8) ,TNF α , protezlarda artış görülmüştür. Endometriozisli kadınların periton sıvısında bulunan 'ovum yakalama inhibitörü' fimbriaların oositi yakalamasını önlediği saptanmıştır (24). Ayrıca bozulmuş implantasyon, uterotubal transporttaki anormallik ve bozulmuş oosit ve embriyo kalitesi de infertilite nedeni olarak

gösterilmektedir (22). Barnhart ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde endometriozisli hastaların IVF'le gebelik elde etme şansı tubal faktörü olanlara göre belirgin düşüktür (OR 0,56;%95 CI,0,44-0,70). Ayrıca endometriozisi olan hastalarda toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (OR 0,60;%95 CI,0,42-0,87) (25). Endometriozisli hastalarda GnRH analog ve GnRH antagonist protokolü karşılaştıran Pabuçcu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada her iki protokolün gebelik ve implantasyon sonuçları benzer bulunmuştur (26).

2.3. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yardımcı üreme tedavilerinde kullanılan, overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirme yöntemidir. Yardımcı üreme teknikleri, ekzojen gonadotropinlerle geliştirilen foliküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan ya da cerrahi olarak elde edilen spermlerin laboratuvar koşullarında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu takiben invitro kültür ortamında geliştirilen embriyoların intrauterin kaviteye transferini kapsar. YÜT'de, IVF ve ICSI en sık kullanılan metodlardır. YÜT ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılında tanımlanmış ektopik gebeliktir (27). YÜT ile elde edilen ilk canlı doğum ise 1978 yılındadır (28). İlk canlı doğumdan itibaren tüm dünyada YÜT ile beş milyondan fazla gebelik elde edilmiştir (29).

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda ekzojen gonadotropin uyarısı ile istenen sayıda ve kalitede oosit elde edilir. Ekzojen gonadotropin olarak FSH ve HMG (İnsan menopozal gonadotropini) preparatları tek başına ya da birlikte kullanılır. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda verilecek gonadotropin dozu hastanın yaşı, daha önceki ovulasyon indüksiyonu ve KOH tedavileri ve ilaç dozları, VKİ, over rezervi, bazal FSH ve estradiol düzeyi, AMH düzeyine göre ayarlanır.

2.3.1.Tedavi protokolleri

Tedavi protokollerinde amaç, düşük iptal oranları, azalmış risk ve yan etkiler, azalmış monitorizasyon gerekliliği, düşük maliyet ve yüksek tek gebelik eldesidir. Tedavi protokolleri 4 grupta toplanabilir. Bunlar natürel siklus, modifiye doğal siklus, hafif stimülasyon IVF, konvansiyonel IVF'dir. Konvansiyonel IVF'te GnRH agonist protokol(Uzun protokol) ve GnRH antagonist protokol (Kısa protokol) uygulanır. Çalışmamızda GnRH Agonist protokol ve GnRH Antagonist protokol uygulanan sikluslar değerlendirmeye alınmıştır.

2.3.1.a.GnRH Agonist Protokol (Uzun protokol)

GnRH'nın decapeptit yapısı 1971 yılında Andrew Schally ve Roger Guillemin tarafından ortaya konmuştur (30). GnRH 10 aminoasitten oluşur ve 2. ve 3. pozisyondaki aminoasitler gonadotropin salgılanmasından, 6. pozisyondaki enzimatik birleştirmeden, 1. ,6. ve 10. pozisyonundakiler ise molekülün üç boyutlu yapısından ve reseptör fonksiyonundan sorumludur. GnRH agonistleri molekülün 6. ve 10. aminoasitlerin değiştirilmesi ile elde edilmiştir. 1980'li yıllarda GnRH agonistleri ortaya konmuştur. GnRH agonistleri reseptör aracılı çalışmaktadır ve hipofizer GnRH reseptör bağlanma affinitesinde belirgin düşüşe neden olur. Bu durum da FSH ve LH salınım ve miktarında azalmaya neden olur ve ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasında endojen LH'nın erken ve kontrolsüz yükselmesi sonucu gelişen prematür luteinizasyonu ve ovulasyonu önler. GnRH agonistleri ile tedaviye luteal fazda başlanır böylece GnRH agonistlerinin başlangıçta gonadotropinlerin salınımını stimüle eden 'flare' etki minimize edilir. Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde ya da ovulasyondan bir hafta

sonra başlanır. Böylece senkronize ve uniform folikül gelişimi sağlanır. Kullanılan GnRH analogları ve doz şemaları Tablo 3'de görülmektedir. GnRH analoglarında standart dozlar uygulandığında stimülasyon için gerekli gonadotropin dozu artmaktadır, ultraminidozlar kullanıldığında ise ovaryen baskılanma yetersiz olmakta ve prematür luteinizasyon görülmektedir. Dolayısıyla, günümüzde tercih edilen minidoz şemasıdır.

Tablo 2.3. GnRH analoğu doz şemaları

GnRH analoğu	Kullanım yolu	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolid asetat	Subkutan	2-1 mg	1-0,5 mg	0,5-0,25 mg
Nafarelin asetat	İntranazal	1200-600 µgr	800-400 µgr	400-200 µgr
Buserelin asetat	Subkutan/İntranazal	900-450 µgr	600-300 µgr	-
Triptorelin	Subkutan	500-100 µgr	300-100 µgr	-

Ülkemizde tedavi protokolünde sıklıkla kullanılan GnRH agonisti leuprolid asetatıdır. Leuprolid asetat (Lucrin® 5mg/mL) 1,0 mg günlük enjeksiyon dozları ile başlanır, 6-9 gün içerisinde baskılanma sağlanır ve gonadotropinlerle stimülasyona başlandığında günlük doz 0,5 mg'a düşülür. Overlerin baskılanmasını kontrol etmek için menstrüasyonun 3. günü ya da analog tedavisinin 14. günü hasta değerlendirilir. Baskılanma E₂ düzeyi <50 pg/mL ise ve ultrasonografide 10 mm'nin üzerinde folikül olmaması ile gösterilir ve gonadotropinle stimülasyon başlar. Cochrane rehberine göre verilecek gonadotropin seçimi maliyet, ulaşılabilirlik, kullanım kolaylığına göre belirlenmelidir. Rekombinant FSH (rFSH) kullanımında canlı doğum oranları üriner FSH kullanımına göre daha düşük iken; ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS), klinik gebelik açısından gonadotropinler arasında fark bulunamamıştır (31). GnRH agonistleri luteal fazda başlanır ve gebeliğin erken dönemlerinde kullanılmış olabilir fakat GnRH agonistlerinin çalışmalarda istenmeyen sonuçlara yol açmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (32). GnRH agonistlerinin diğer avantajı siklusu programlayabilme imkanı sağlamasıdır. Dezavantajları; 'flare' etki, oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, ateş basması, over kisti geliştirme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve OHSS'dir.

2.3.1.b.GnRH antagonist protokol (Kısa protokol)

GnRH antagonistlerinin kullanıma girmesi daha uzun ve karmaşık bir süreç gerektirmiştir. GnRH moleküler diziliminde 1., 2. ve 6. aminoasit dizilimi değiştirilerek ilk GnRH antagonistleri elde edilmiştir fakat histamin salınımına bağlı alerjik reaksiyonlar kullanımını kısıtlamıştır. GnRH moleküler diziliminde 1.,2.,3.,6. ve 10. aminoasitte değişiklik yapılarak günümüzde 1999'dan beri kullanılan histamin salınımına yol açmayan cetoreliks ve ganireliks elde edilmiştir. Cetoreliks (Cetrotide® 0,25 mg , Cetrotide® 3 mg) iki farklı dozajda, ganireliks (Orgalutran / Antagon 0,25 mg) tek dozajda uygulanabilmektedir. Antagonistler sabit ve değişken olmak üzere iki şekilde uygulanır. Sabit uygulamada gonadotropin kullanımının 6. gününde cetoreliks ya da ganireliks 0,25 mg başlanır ve hCG günü dahil devam edilir. Değişken uygulamada ise önde giden folikül boyutu 13-14 mm'e ulaştığında 0,25 mg antagonist başlanır ve hCG günü dahil devam edilir. GnRH antagonistleri endojen gonadotropin salınımını hızlı bir şekilde baskılamaktadır ve prematür luteinizasyonu önlemektedir. 'Flare' etkinin olmaması, stimülasyon süresinin kısalığı, OHSS gelişiminin az rastlanması antagonist protokolün avantajlarındandır.

2.4. Ovaryen Hiperstimülasyon sendromu ve 'Coasting'

OHSS, overlerin kontrollü ovaryen hiperstimülasyona aşırı cevap vermesi durumudur. OHSS gelişim riski estradiol seviyesinin hızla artışı, 2500 pg/mL düzeylerini aşması,10-14 mm üzerinde folikül sayısının fazlalığıyla artmaktadır (33).OHSS kendini sınırlayabilen bir sendromdur ve çoğu günler içerisinde spontan geriler. Artmış kapiller permeabilite ,üçüncü boşluğa sıvı birikimi ve intravasküler volümün daralması ile karakterizedir.

Patofizyolojide artmış vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyesi suçlanmaktadır (33). ART sonucu hafif OHSS %33 oranında, orta ve şiddetli OHSS %3,1-8 oranında görülmektedir (34). OHSS gelişimini engellemek için son yıllarda 'coasting' sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Coasting ovaryen hiperstimülasyon için uygulanan gonadotropinlere ara verilmesi ve ovulasyon tetiklemesi için kullanılan hCG uygulamasının geciktirilmesidir. Coasting uygulamasının, uygulanmayan siklusa göre anlamlı derecede orta ve ileri derece OHSS gelişiminde azalma sağladığı görülmüştür. Coasting uygulamasının, unilateral erken foliküler aspirasyon yapılan, hCG yerine GnRH analogu ile tetiklenen ve coasting uygulanmayan gruba göre canlı doğum ve klinik gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Coasting grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda az oosit elde edildiği saptanmıştır (35). Uzun coasting uygulama süresinin siklus sonuçlarını olumsuz etkilediği görülmektedir. Bu süre çalışmalarda farklılık göstermektedir. Uluğ ve arkadaşları, Mansour ve arkadaşları ile Amerikan Üreme Sağlığı Topluluğu (ASRM) 3 günden daha uzun coasting önermezken (36) (37) (33), Abdalla ve arkadaşları 8 güne kadar coastingın uzatılmasının siklus sonuçlarını olumsuz etkilemediğini ortaya koymuştur (38).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi(IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Ekim 2007- Ekim 2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ÜYTE Merkezine başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 1000 siklusun verileri değerlendirmeye alındı. Çalışmamız Fakültemiz Etik Kurulu tarafından 10/12/2012 tarihinde onaylandı. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 3.1’de görülmektedir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
Konvansiyonel IVF ya da ICSI ile tedavi endikasyonu olan (tubal ,ovulatuar ,erkek,uterin faktör,endometriozis)	Klinik olarak anlamlı herhangi bir sistemik ya da endokrin hastalığı olan
≥20 ve ≤39 yaşları arası	≤19 ve ≥40 yaşlarında olan
Primer ya da sekonder infertil	Düzensiz menstrüel siklusu olan
Bazal FSH ≤13 IU/L	Bazal FSH > 13 IU/L olan
Düzenli menstrüel siklusu olan(25-32 gün),	VKİ <18 ve >29 kg/m ² olan hastalar
VKİ ≥18 ve ≤29 kg/m ² olan	Dondurulmuş çözülmüş embriyoların kullanıldığı sikluslar
Prolaktin ve TSH seviyelerinin normal sınırlarda olan hastalar	
Taze sikluslar	

Fertilizasyon başarısızlığı olan, ‘oocyte pick up’ (OPU) sonucu oosit elde edilemeyen, TESE ile sperm elde edilemeyen, ovulasyon induksiyonunu sonucu >18 mm üzerinde folikül olmayan, şiddetli OHSS gelişen sikluslar iptal edilmiştir.

Agonist ve antagonist protokoller yaş, VKİ, infertilite süresi, kullanılan gonadotropin dozu, indüksiyon süresi, elde edilen oosit sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, metafaz 2 (M2) oranı, transfer edilen embriyo sayısı, siklus iptali, 'coasting', OHSS, klinik gebelik, düşük ve devam eden gebelik oranları açısından değerlendirilmiştir.

Belirlenen kriterlere göre seçilen 1000 siklusa, ovulasyon indüksiyonu için r-FSH (Gonal-F®, Serono, İsviçre ve Puregon®, Organon, Hollanda) ve/veya hp-hMG (Menopur®, Ferring, İsveç) kullanılarak 283 siklusa agonist ve 717 siklusa antagonist tedavi protokolleri uygulanmıştır. Antagonist protokolde değişken doz uygulanmıştır ve antagonist olarak 0,25 mg/gün setroreliks (Cetrotide®, Serono, İsviçre) ile ganireliks (Orgalutran®, Organon, Hollanda) kullanılmıştır. Sikluslarda agonist uzun protokol tercih edilmiştir ve leuprolid asetat (Lucrin®, Abbott, Fransa) 1 mg/gün başlanmıştır, ovaryen baskılanmanın tespiti ile 0,5 mg/gün idame dozu ile hCG gününe dek devam edilmiştir. Hastalara indüksiyon başlanmadan önce adetinin 2.-3. günü transvajinal ultrasonografi ile endometrium kalınlığı ölçülmüş ve antral folikül sayısı belirlenmiştir. Gonadotropin başlangıç dozuna hastanın ovaryen rezervi, bazal hormonal durumu, antral folikül sayısı göz önüne alınarak karar verilmiştir. Her iki tedavi grubunda gonadotropin başlangıç dozu 150 veya 225 IU'dir. İndüksiyonun 3.-5. günlerinden itibaren transvajinal ultrasonografi ile folikül boyutları, sayısı, serum estradiol seviyeleri 1-3 gün aralıklarla takip edilmiştir. Önde giden folikül 18 mm'e ulaştığında ya da iki adet 17 mm ve üzeri folikül izlendiğinde ovulasyonun tetiklenmesi için hCG uygulanmıştır. Ovulasyon tetiklenmesinde üriner hCG (Pregnyl®, Organon, Hollanda) 5000/10000 IU veya 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle®, Serono, İtalya) kullanılmıştır. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirilmiştir. İn vitro fertilizasyonla elde edilen embriyolar 2-6. günler arasında T.C.Sağlık Bakanlığı ÜYTE yönetmeliğinde belirtilen adette transfer edilmiştir. OPU'dan 24-48 saat sonra intravajinal progesteron (Crinone %8 jel®, Serono, İsviçre) günde 1 kez veya intravajinal mikronize progesteron 3×200 mg (Progestan yumuşak kapsül®, Koçak, Türkiye)

uygulanmış gebelik elde edilmesi durumunda 12 haftaya kadar devam edilmiştir. Embriyo transferinden 12 gün sonra β hCG değeri ölçülerek gebelik tespit edilmiştir. Serum β hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden 5-6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetusun olması devam eden gebelik, serum β hCG pozitifliğini takiben intrauterin gestasyonel kese izlenmeden β hCG değerinin düşmesi biyokimyasal abortus olarak kabul edilmiştir.

3.1.İstatistiksel değerlendirme

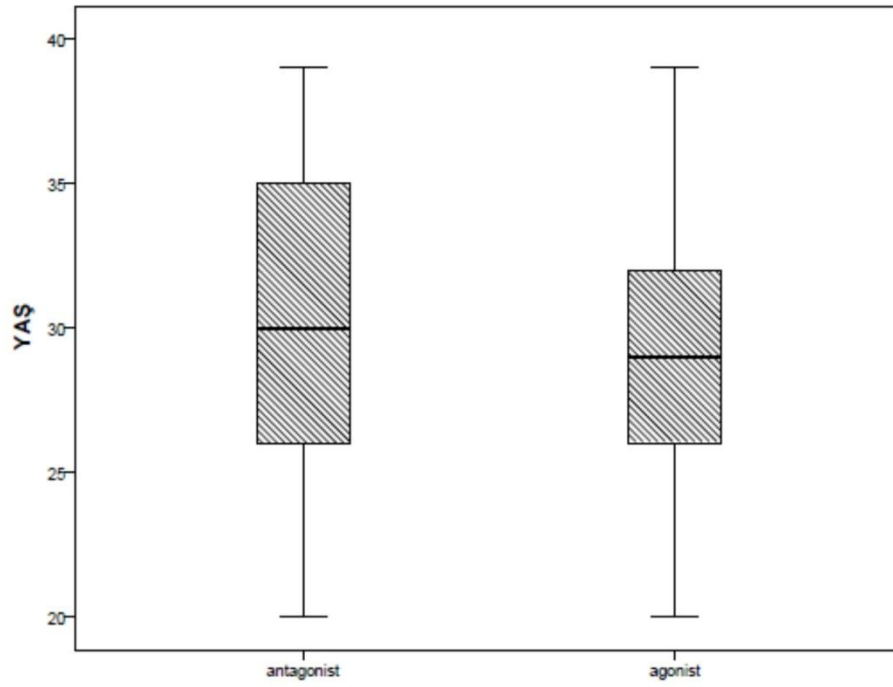
Verilerin analizi Windows SPSS 15 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca(minimum – maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve olgu yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı ortalamaların kullanıldığı verilerde Student's t testi ile ,ortanca değerlerin kullanıldığı verilerde Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır. Nominal değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher 'exact' testi ile değerlendirilmiştir. Hesaplanan p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmada 1000 siklus,902 hasta incelenmiştir; bu siklulardan 283'üne agonist protokol,717'sine antagonist protokol uygulanmıştır. Değerlendirilen hastaların yaş, bazal FSH, bazal E₂,infertilite süresi açısından ortalama tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Agonist grubunda yaş ortalaması 29,06±4,29 olarak hesaplanmış, antagonist grubunda ise 30,68±4,98 olarak hesaplanmıştır. Antagonist grubundaki hastaların yaş ortalamaları agonist gruptakilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür(p<0,001) . İki grubun yaş ortalamalarını 'box-plot' grafik ile karşılaştırması Şekil 4.1'de görülmektedir. Bazal(3.gün) FSH değerleri agonist grupta 6,54±2,03 IU/L iken antagonist grupta 7,98±2,57 IU/L ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). VKİ, infertilite süresi, bazal LH ve estradiol düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

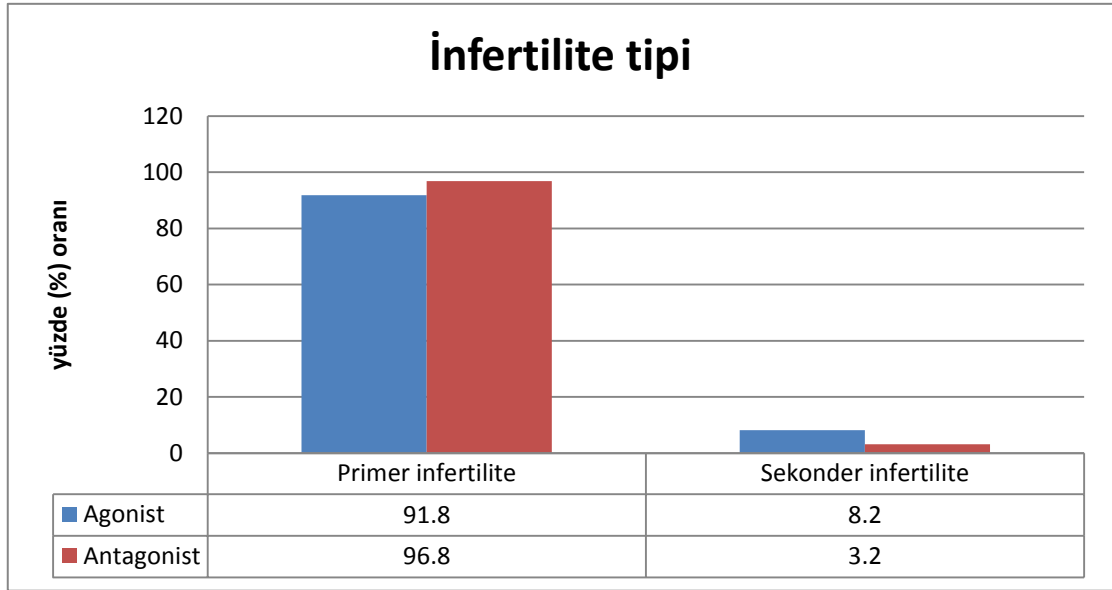
Tablo 4.1. Agonist ve antagonist gruplardaki hastaların demografik özellikleri

	Agonist protokol grubu (Ort±SD)	Antagonist protokol grubu(Ort±SD)	P değeri
Yaş (yıl)	29,06±4,29	30,68±4,98	<0,001
VKİ (kg/m ²)	23,39±3,01	23,4±2,93	0,185
İnfertilite süresi (yıl)	6,79±4,04	6,90±4,24	0,960
FSH (IU/L)	6,54±2,03	7,98±2,57	<0,001
LH(IU/L)	5,51±3,26	5,34±3,31	0,236
Estradiol (pg/mL)	47,83±38,48	46,38±31,37	0,926



Şekil 4.1. Agonist ve antagonist protokol gruplarının yaş ortalamaları açısından karşılaştırması

Her iki grupta infertilite tipi ve infertilite nedenleri açısından dağılımı Tablo 4.2’de verilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta %91,8 infertilite tipi primer infertilite iken antagonist protokol uygulanan grupta %96,8’i primer infertilidir. Sekonder infertilite oranı ise agonist protokol grubunda %8,2 iken antagonist protokol grubunda %3,2 idi ($p=0,004$)(Şekil 4.2).



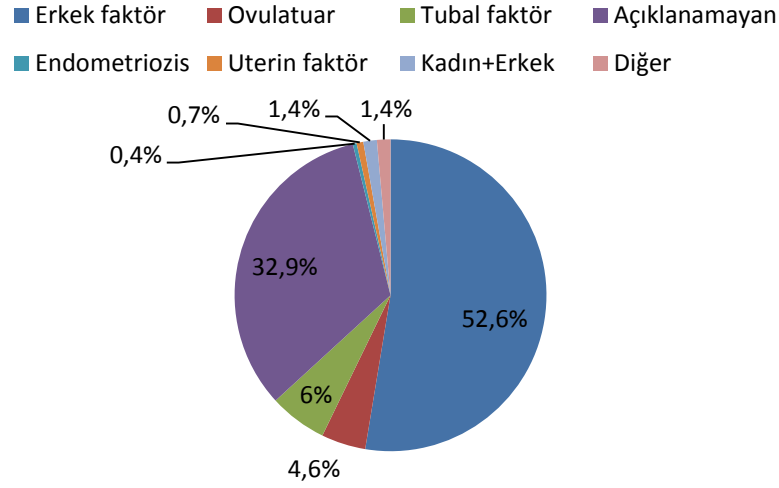
Şekil 4.2. Agonist ve antagonist protokol gruplarına göre infertilite tipi dağılımı

Agonist protokol grubunda en sık rastlanan infertilite sebebi %52,6 ile erkek faktördür. Antagonist protokol grubunda da en sık rastlanan infertilite sebebi %45,1 ile erkek faktördür. Gruplar arasında infertilite sebepleri ve yüzde oranları şekil 4.3 ve 4.4 ile Tablo 4.2 'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Agonist ve antagonist protokol grubunda infertilite tipi ve nedeni dağılımı

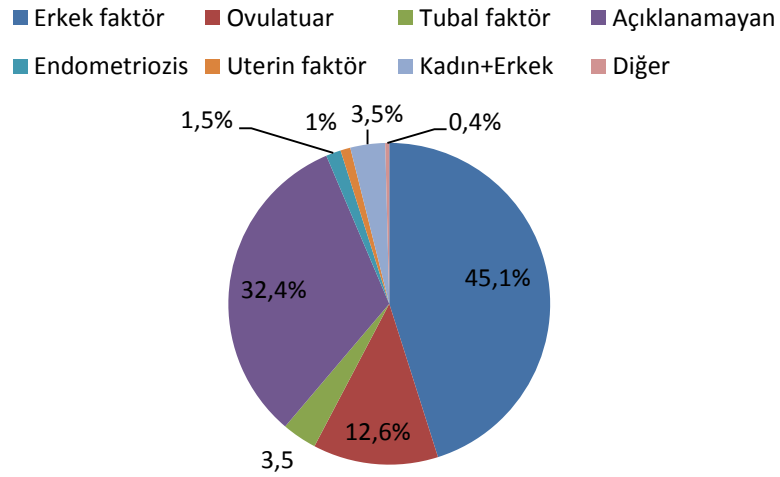
	Agonist (n,%)	Antagonist (n,%)
İnfertilite Tipi		
Primer infertilite	274 (%91,8)	678(%96,8)
Sekonder infertilite	9(%8,2)	59(%3,2)
İnfertilite nedeni		
Ovulatuvar (Kadın)	13 (%4,6)	90(%12,6)
Tubal faktör	17 (%6)	25 (%3,5)
Erkek faktör	149(%52,6)	324(%45,1)
Endometriozis	1(%0,4)	11(%1,5)
Uterin faktör	2(%0,7)	7(%1)
Açıklanamayan	93(%32,9)	232(%32,4)
Erkek+Kadın	4(%1,4)	25(%3,5)
Diğer	4(%1,4)	3(%0,4)

Agonist protokol uygulanan sikluslarda infertilite nedenleri



Şekil 4.3. Agonist protokol uygulanan sikluslarda infertilite nedenleri

Antagonist protokol uygulanan sikluslarda infertilite nedenleri



Şekil 4.4. Antagonist protokol uygulanan sikluslarda infertilite nedenleri

Agonist ve antagonist tedavi uygulanan grupların tedaviye yanıtları aşağıdaki Tablo 4.3'te değerlendirilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta indüksiyon süresi $10,27 \pm 2,17$ gün iken, antagonist grupta $9,83 \pm 1,99$ gün idi. Her iki grup arasında indüksiyon süresi açısından antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük idi ($p=0,001$).

Kullanılan gonadotropin dozu, hCG günü endometrial kalınlık, fertilizasyon oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

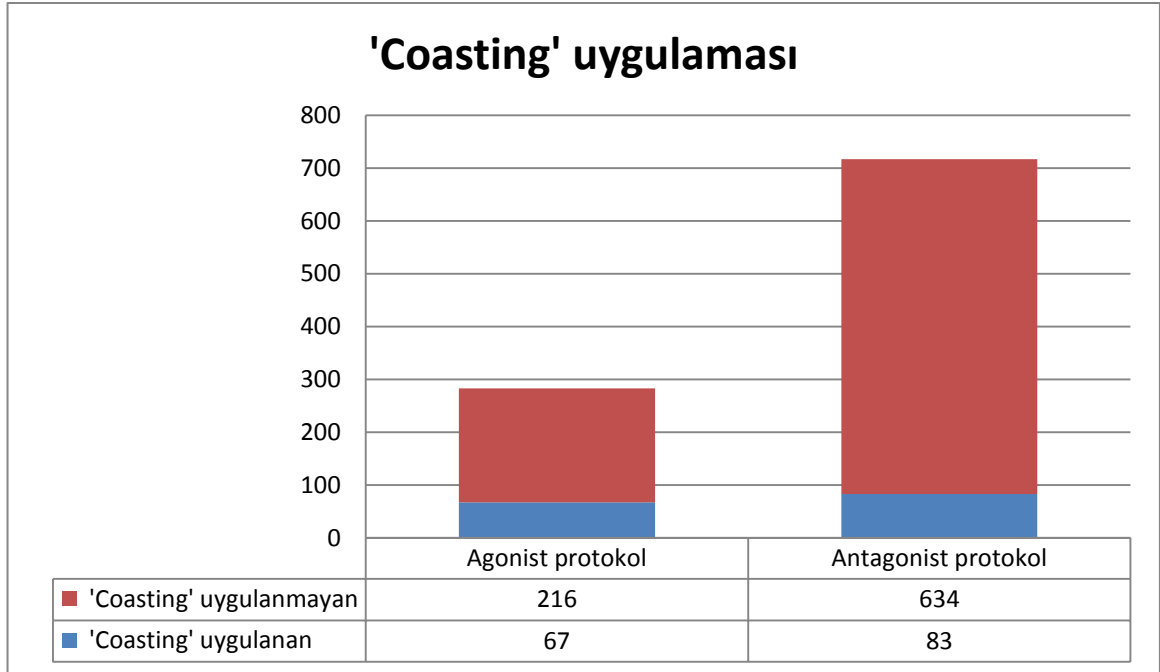
hCG günü estradiol düzeyi agonist grupta 3057 ± 2119 pg/mL iken antagonist grupta 2099 ± 1522 pg/mL idi. Sikluslardaki en yüksek estradiol düzeyi agonist grupta 3427 ± 2464 pg/mL iken antagonist grupta 2227 ± 1714 pg/mL idi. Agonist gruptaki bu değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.3. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi karakteristikleri

	Agonist grup (ort $\pm$ SD)	Antagonist grup (ort $\pm$ SD)	P değeri
İndüksiyon süresi(gün)	10,27 $\pm$ 2,17	9,83 $\pm$ 1,99	0,011
Kullanılan gonadotropin dozu(IU)	2404 $\pm$ 890	2428 $\pm$ 879	0,537
Günlük kullanılan gonadotropin dozu (IU)	237,25 $\pm$ 82,8	249 $\pm$ 82,87	0,021
hCG günü E ₂ düzeyi(pg/mL)	3057 $\pm$ 2119	2099 $\pm$ 1522	<0,001
En yüksek E ₂ düzeyi (pg/mL)	3427 $\pm$ 2464	2227 $\pm$ 1714	<0,001
Toplanan oosit sayısı(n)	12,99 $\pm$ 7,28	9,43 $\pm$ 5,89	<0,001
hCG günü endometrial kalınlık(mm)	10,88 $\pm$ 1,49	10,72 $\pm$ 1,74	0,067
Transfer edilen embriyo sayısı(n)	2,21 $\pm$ 1,16	1,31 $\pm$ 0,86	<0,001
Elde edilen metafaz 2 oosit sayısı(n)	11,04 $\pm$ 6,79	7,19 $\pm$ 5,51	<0,001
Fertilizasyon oranı (%)	57,92 $\pm$ 27,77	56,92 $\pm$ 34,01	0,815

Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,001$).

Agonist ve antagonist sikluslar arasında 'coasting' uygulaması karşılaştırılmıştır. Agonist grubunda 67 siklus (%23,7), antagonist grubunda 83 siklusa (%11,6) 'coasting' uygulanmıştır (Şekil 4.5). Agonist grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fark vardır ($p<0,001$).



Şekil 4.5. Agonist ve antagonist protokol uygulanan sikluslarda 'coasting' uygulaması

Siklus iptal oranları ise agonist grupta 12 siklusta (%4,3), antagonist grupta 94 siklusta (%13,1) mevcuttur ve antagonist grupta siklus iptali anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$).

Siklus iptal nedenlerine bakıldığında %76,6 fertilizasyon başarısızlığı, %15,9 oosit elde edilememesi, %6,5 sperm elde edilememesi, %0,9 OHSS nedeniyledir. İptal nedenleri açısından her iki protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=1,00$).

OHSS gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise agonist grupta 23 hastada (%8,1), antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur($p<0,001$).

Siklus başına kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus oranı, biyokimyasal abortus ve ektopik gebelik oranları Tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır .

Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir. Agonist protokol grubundaki bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$). Agonist protokol grubunda klinik gebelik %31,4 iken antagonist grupta %27,2'dir. Agonist gruptaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,179$). Devam eden gebelik oranlarına bakıldığında agonist grupta %27,2 iken antagonist grupta %25,1'dir ve her iki grupta istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,115$). Abortus oranlarına bakıldığında agonist protokol grubunda %13,48, antagonist protokol grubunda % 7,6'dır ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,059$). Biyokimyasal abortus oranlarına bakıldığında sırasıyla agonist protokol grubunda %8,1 antagonist protokol grubunda %1'dir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede agonist protokol grubunda yüksektir. ($p<0,001$) . Ektopik gebelik oranlarına bakıldığında ise agonist protokol grubunda %0,7 antagonist protokol grubunda %0,3'tür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,188$).

Tablo 4.4. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi sonuçları

	Agonist protokol grubu(n;%)	Antagonist protokol grubu(n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(siklus başına)	114(%40,3)	204(%28,5)	<0,001
Klinik gebelik(siklus başına)	89(%31,4)	195(%27,2)	0,179
Devam eden gebelik(siklus başına)	77(%27,2)	180(%25,1)	0,115
Klinik abortus	12(%13,48)	15(%7,6)	0,059
Biyokimyasal abortus	23(%8,1)	7(%1)	<0,001
Ektopik gebelik	2(%0,7)	2(%0,3)	0,188

Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları Tablo 4.5'te verilmiştir. Agonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranlarına bakıldığında sırasıyla kimyasal gebelik oranı %42,1, klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tür. Antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %32,8, %31,4, %28,9'dur. Transfer başına elde edilen kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Transfer başına elde edilen klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı istatistiksel olarak her iki protokol grubunda benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,66$ ve $p=0,873$).

Gebelik oluşumuna etkisi olan unsurları multifaktör analizle değerlendirdik. FSH ve yaş artışının gebelik eldesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği görüldü. Yapılan lojistik regresyon ile yaşın klinik gebelik üzerine olumsuz etkisi ($OR = 1,038, \%95 \text{ CI} = 1,008-1,068; p=0,012$) ve FSH'nın klinik gebelik üzerine olumsuz etkisi ($OR = 1,100, \%95 \text{ CI} = 1,039-1,165; p=0,001$) ortaya konmuştur. Uygulanan protokol şeklinin bu faktörlerin etkisi ortadan kaldırıldığında nasıl etkileyeceği lojistik regresyonla belirlendi. Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur ($OR=0,814, \%95 \text{ CI} = 0,603-1,099; p=0,18$). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur ($OR = 1,696, \%95 \text{ CI} = 1,272-$

2,262;p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523 ;p=0,493).

Tablo 4.5. Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranları

	Agonist protokol grubu (n,%)	Antagonist protokol grubu (n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(transfer başına)	114(%42,1)	204(%32,8)	0,008
Klinik gebelik(transfer başına)	89(%32,8)	195(%31,4)	0,660
Devam eden gebelik(transfer başına)	77(%28,4)	180(%28,9)	0,873

Gebeliklerin tekiz,ikiz,üçüz ve dördüz gebelik olma oranları Tablo 4.6'da verilmiştir. Oranlara bakıldığında ise agonist grupta tekiz,ikiz,üçüz,dördüz gebelik oranları sırasıyla %62,3, %33,8 , %2,6,%1,3 'dir. Antagonist grupta bu oranlar sırasıyla %78,3,%18,9,%2,2,%0,6'dir. Her iki grup arasında tekiz,üçüz ve dördüz gebelik sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur(p>0,05). Agonist protokol grubunda elde edilen ikiz gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p=0,034).

Tablo 4.6. Agonist ve antagonist protokol gruplarında elde edilen gebeliklerin oranları

	Agonist protokol grubu(n,%)	Antagonist protokol grubu(n,%)	P değeri
Tekiz gebelik	48(62,3)	141 (78,3)	0,052
İkiz gebelik	26 (33,8)	34 (18,9)	0,034
Üçüz gebelik	2 (2,6)	4 (2,2)	0,600
Dördüz gebelik	1(1,3)	1 (0,6)	0,690

Primer ve sekonder infertil hastalarda uygulanan agonist ve antagonist protokollerin klinik gebelik eldesi açısından karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Primer infertil grupta, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %27,1 iken agonist protokolde %31,4’dur. Sekonder infertil grupta ise, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %28,8 iken agonist protokolde %44,4’tür. Her iki protokol için primer ve sekonder infertil grupta klinik gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,949$ ve $p=1,000$)

Tablo 4.7.Primer-sekonder infertil hasta grubunda siklus başına klinik gebelik oranı

İnfertilite	Agonist protokol (n,%)	Antagonist protokol (n,%)	P değeri
Primer infertilite	85(%31,4)	178(%27,1)	0,949
Sekonder infertilite	4(%44,4)	17(%28,8)	1,000

Erkek faktörde klinik gebelik oranları agonist grupta %29,5, antagonist grupta %26,5’dur. Ovulatuvar faktör grubunda sırasıyla %46,2,%20; açıklanamayan infertilite grubunda sırasıyla %34,4,%29,3;tubal faktör grubunda sırasıyla %23,5,%32;kadın+erkek faktör grubunda sırasıyla %50,%36; diğer faktörlere bakıldığında %25,%33,3’tür. Endometriozis grubunda ve uterin faktör grubunda agonist protokol uygulanan grupta gebelik elde edilememiştir. Antagonist protokol uygulanan endometriozis grubunda ve uterin faktör grubunda klinik gebelik oranı %18,2 ve %42,9’dur. İnfertilite nedenlerine göre agonist-antagonist protokoller açısından elde edilen klinik gebelik oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyonla 1978 yılında ilk bebeğin doğmasından bu yana tüm dünyada 5 milyon bebek ÜYTE yöntemleri ile dünyaya gelmiştir. Yılda 1,5 milyon ART uygulanmakta ve yaklaşık yılda 350,000 bebek ÜYTE sonucu dünyaya gelmektedir (29). Kontrollü ovaryen stimülasyon ile ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek ve başarı oranını arttırmak hedeflenmektedir. Ovaryen stimülasyon protokolleri 1980'lı yıllardan itibaren uygulanmakta ve birçok versiyonları tanımlanmaktadır. Bu protokollerin etkinlikleri arasında çeşitli farklar olmakla birlikte, hastaya hangi protokolün uygulanacağı her hasta için bireysel özellikler değerlendirilerek seçilmelidir.

GnRH agonist protokolde bir önceki siklusun midluteal fazında(21.gün) GnRH analogu başlanarak endojen FSH ve LH'nin baskılanmasının sağlanması ve ekzojen gonadotropinlerle senkronize oosit gelişiminin temini, prematür luteinizasyonun önlenmesi başlıca avantajlarındandır. Agonist protokolün 21. günde başlamasının diğer bir faydası 'flare' etkinin (sıcak basması, baş ağrısı, kanama, over kist gelişimi, huzursuzluk) endojen gonadotropin miktarının en düşük olduğu döneme denk gelmesidir.

GnRH antagonist protokol menstruasyonla birlikte başlanır 'flare' etki ortaya çıkarmadan desensitizasyonu saatler içerisinde sağlayarak prematür luteinizasyonu önler. Etkisinin hızla ortaya çıkması stimülasyon süresinin kısa olmasını sağlamaktadır. GnRH antagonist protokolün en önemli avantajlarından biri de azalmış OHSS gelişim oranıdır. Antagonist protokolün dezavantajı ise siklus içerisinde FSH konsantrasyonundaki değişiklikler nedeniyle asenkron foliküler gelişimdir.

Daya ve arkadaşları GnRH agonist protokol uygulama şekillerinin karşılaştırıldığı 27 çalışmanın metaanalizini yapmıştır. Buna göre klinik gebelik oranlarının uzun protokolün, kısa ve ultra-kısa protokole göre üstün olduğu bulunmuştur (39). Zayıf yanıtli hastalarda Sunkara ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada toplanan oosit sayısı, stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin dozu uzun agonist protokolde kısa agonist protokole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (40). Çalışmalarda uzun GnRH agonist protokolün diğer protokollere göre gösterilen üstünlüğü nedeniyle uzun agonist protokol öncelikli tercih edilmektedir. Uzun agonist protokolde depo doz (3,75 mg) veya günlük doz (0,1 mg) uygulanabilmektedir. Albuquerque ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde depo ve günlük doz gebelik sonuçları açısından benzerken; depo uygulamanın kullanılan gonadotropin miktarını arttırdığı ve uzamış ovaryen stimülasyon süresine neden olduğu saptanmıştır (41). Biz de çalışmamızda agonist sikluslarda, uzun GnRH agonist protokolü, günlük dozlarda uyguladık.

GnRH antagonist protokol uygulamalarında sabit ve değişken antagonist uygulamasının birbirine üstünlüğüne bakıldığında, her iki uygulama arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmezken ;esnek protokol grubunda kullanılan gonadotropin ve antagonist dozu istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (42). Biz de çalışmamızda esnek antagonist protokol kullanılan siklusları değerlendirmeye aldık.

Çalışmamızın amacı GnRH antagonist ve GnRH agonist protokol uygulanan 1000 siklusun verilerini karşılaştırmak, protokollerinin etkinliğini belirlemek ve birbirine farklı ve/veya üstün yönlerini ortaya koymaktır.

IVF başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri hasta yaşıdır. Yapılan çalışmalarda yaşın artmasıyla gebelik elde etme ihtimali ,IVF başarı oranının düştüğü saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaşından sonraki her senenin sonunda gebelik elde etme ihtimali %11, canlı doğum oranı %13 oranında azalmaktadır (43). Çalışmamızda yaş ortalamalarına bakıldığında antagonist protokol grubunda biraz daha yüksektir.

İleri yaş, bazal FSH yüksekliği ve infertilite süresinin uzunluğu ile IVF’te gebelik elde etme şansı arasında ters korelasyon saptanmıştır (44). Çalışmamızda bazal FSH değerleri antagonist protokol grubunda daha yüksekken her iki protokol grubu arasında infertilite süresi açısından fark bulunmamıştır.

Vücut kitle indeksinin artması azalmış fekunditeyle ve YÜT’de gebelik elde etmede düşük başarı oranı, artmış gonadotropin ihtiyacı ve artmış abortus oranları ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (45; 46). Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır ve VKİ ortalaması $23,39 \pm 2,96 \text{ kg/m}^2$ ile normal sınırlardadır.

Toplam kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. Günlük kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda daha yüksektir. Griesinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaş üzeri hastalarda ve IVF siklus sayısı arttıkça GnRH antagonist protokol uygulama oranı artmaktadır. Bu da yaşlı hastalarda, ovaryen cevabı zor olan hastalarda klinisyenlerin antagonist protokolü öncelikli tercih ettiğini ortaya koymaktadır (47). Bizim çalışmamızda da antagonist protokol uygulanan hastaların yaş ortalamaları, bazal FSH değerleri, günlük ve toplam kullanılan gonadotropin oranları yüksek bulunmuştur. Bu durum kliniğimizde de IVF tedavisine yanıtı zor hastalara tedavi protokolü olarak öncelikle GnRH antagonist protokolü tercih etmemizden kaynaklanmaktadır.

Tedavi protokolü uygulanan hastaların infertilite tipine bakıldığında agonist protokol grubunda %91,8 primer infertilite, antagonist protokol grubunda %96,8 primer infertilite kaynaklıdır.

ABD’nin 2012 YÜT raporuna bakıldığında; en sık infertilite nedenleri %34 erkek faktör, %31 yetersiz ovaryen cevap, %17 kadın+erkek faktör ve %12 izah edilemeyen infertilite, %12 kadın faktör, %14 tubal infertilite, %14

ovulatuvar disfonksiyon,%9 endometriozis,%6 uterin faktördür (48). Kanada 2013 YÜT raporunda infertilite nedenlerine bakıldığında ise %29,9'u erkek faktör,%20,9'u açıklanamayan infertilite,%16'sı yetersiz ovaryen rezerv,%13,2'si tubal faktör,%12,8'i ileri anne yaşı,%9,3'ü endometriozis nedeniyledir (49).Bizim çalışmamızda infertilite nedenlerine bakıldığında en sık neden her iki protokol grubunda erkek faktördür. Agonist protokol grubunda (%52,6), antagonist protokol grubunda (%45,1) oranındadır. Diğer nedenlere bakıldığında sırasıyla açıklanamayan infertilite, tubal faktör ve ovulatuvar disfonksiyon takip etmektedir.

Siklus iptal oranlarına bakıldığında ise GnRH antagonist protokol grubunda %13,1, agonist protokol grubunda %4,3 oranındadır ve istatistiksel olarak anlamlı oranda antagonist protokol grubunda yüksektir. Bu durum antagonist protokol grubunda yaş ortalaması daha yüksek hastaların olması ile ilişkilendirilebilir. Siklus iptal nedenlerine bakıldığında ise %76,6 fertilizasyon başarısızlığı,%15,9 oosit elde edilememesi,%6,5 sperm elde edilememesi,%0,9 OHSS nedeniyledir ve her iki protokol arasında oranlar benzerdir. ABD'de IVF sonuçlarına bakıldığında siklus iptal oranı %10'dur; siklus iptal nedenlerine bakıldığında %80,3'ü oosit elde edilememesi ve fertilizasyon başarısızlığı nedeniyle, %3,8'i aşırı ovaryen yanıt nedeniyledir (48). Kanada'da siklus iptal oranı ise %7'dir,%77,2'si yetersiz ovaryen cevap nedeniyle,%2,9 prematür ovülasyon nedeniyle,%2,1 aşırı ovaryen cevap nedeniyle,%1,7'si prematür luteinizasyon nedeniyledir (49).

'Coasting' agonist grubunda %23,7, antagonist grubunda %11,6 oranında uygulanmıştır ve agonist grupta bu oran anlamlı derecede yüksektir. Albano ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı derlemede de 'coasting' oranı agonist potokol grubunda yüksektir (50).

Albano ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada OHSS oranı agonist protokolde %6,5, antagonist protokolde %1,1 oranında; agonist protokolde anlamlı derecede yüksektir (51). Al-Inany ve arkadaşlarının 2011 derlemesinde GnRH antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşük OHSS oranı(OR 0,43,%95 CI 0,33-0,57) bulunmuştur (52). Pundir ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları meta-analizde PCOS'lu hastalarda orta ve ciddi OHSS ile karşılaşma GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşük orandadır (RR 0.60; 95% CI 0.48–0.76; P < 0.0001) (53). Xiao ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı meta-analizde GnRH antagonist protokol grubunda OHSS görülme oranı belirgin düşüktür (OR:0.59,95%CI:0.42,0.82; p= 0.002) (54) . Bizim çalışmamızda OHSS oranına baktığımızda ise agonist grupta %8,1, antagonist grupta %2,1'dir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Antagonist protokol uygulananlarda OHSS gelişimi daha az rastlanmaktadır ve yapılan çalışmalarda GnRH antagonist protokolda hCG yerine GnRH agonistle tetiklenerek OHSS sıklığı daha da azaltılmaktadır. Ovulasyon tetiklemesinin GnRH analogla yapıldığı durumlarda daha az OHSS görülmesine karşın düşük gebelik oranları ve yüksek erken dönemde gebelik kayıpları görülmüştür (55-57).Luteal faz desteğinin artırılması ile ve luteal fazda düşük dozda hCG verilmesi ile gebelik oranları artmış ve kayıplar azalmıştır (58). Bu durum özellikle OHSS riski yüksek olan hastalarda GnRH antagonist protokolünün tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Çalışmamızda toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı, hCG günü estradiol düzeyi ve en yüksek estradiol düzeyi agonist protokol grubunda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bizim verilerimizi destekler sonuçlar ortaya konmuştur (51) (59) (60).

Fertilizasyon oranı çalışmamızda her iki grup arasında benzer orandadır. Albano ve Badrawi'nin çalışmalarında da her iki protokol grubunda fertilizasyon oranı açısından fark bulunmamıştır (51) (61).

Çalışmamızda her iki protokol arasında hCG günü endometrial kalınlık değeri benzer bulunmuştur. Xavier, Badrawi ve Xaoi'nin çalışmalarında da hCG günü endometrial kalınlık değerleri her iki protokol için benzerdir (62) (61) (54).

Abortus oranlarına bakıldığında çalışmalarda her iki protokol grubu için sonuçların benzer olduğu saptanmıştır (63) (54) (50) (64). Bizim çalışmamızda da her iki protokol grubunda abortus oranları benzerdir.

Bizim çalışmamızda GnRH agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik %40,3, transfer başına kimyasal gebelik %42,1 oranında iken antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %28,5 ve %32,8'dir. Antagonist protokol grubunda kimyasal gebelik oranları anlamlı derecede düşüktür. Agonist protokol grubunda klinik gebelik oranı siklus başına %31,4, transfer başına %32,8 iken antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %27,2 ,%31,4'tür ve her iki protokolde benzerdir. Devam eden gebelik oranlarına bakıldığında agonist protokol grubunda siklus başına %27,2, transfer başına %28,4 iken antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %25,1 ve %28,9'dur. Devam eden gebelik oranları açısından her iki protokolde sonuçlar benzerdir.

GnRH agonist ve antagonist protokolün gebelik başarı oranlarına bakıldığında, Al-Inany ve Aboulghar tarafından yapılan 2001 Cochrane derlemesinde 5 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş, 1796 siklus (1211 siklus GnRH antagonist, 585 siklus GnRH agonist protokol) incelenmiştir. Klinik gebelik oranı GnRH agonist lehine yüksek bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (OR 0.79 (95% C.I., 0.63-0.99)) (64).

Al-Inany, Abou-Setta ve Aboulghar tarafından 2006 yılında yapılan Cochrane derlemesinde 27 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Buna göre klinik gebelik oranı antagonist protokol grubunda anlamlı olarak düşük (OR = 0.84, 95% CI = 0.72 - 0.97), devam eden gebelik ve canlı doğum oranı da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olarak antagonist protokol grubunda düşüktür (O.R = 0.82, 95% CI = 0.69 - 0.98; p = 0.03) (50).

Kolibianakis'in 2006 yılında yaptığı derlemede her iki protokol grubunda klinik gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (OR, 0.86; 95% CI, 0.72- 1.02; p = 0.085) (60).

2011 yılında yayınlanan son Cochrane derlemesinde 45 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve uzun agonist protokol ile GnRH antagonist protokol karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranları (OR 0,86 ,%95 CI 0,69-1,08) veya devam eden gebelik oranları (OR 0,87 ,%95 CI 0,77-1,00) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. (52).

2014 yılında yayınlanan Xaoi'nin çalışmasında klinik gebelik oranı GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşükken (OR: 0,87, 95% CI: 0,75-1,0), devam eden gebelik oranı (OR: 0.87, 95% CI: 0.74-1.03),ve canlı doğum oranı(OR: 0.89, 95% CI: 0.64,1.24) açısından protokoller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (62).

Çalışmamızda klinik gebelik oranları üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099;p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR =1,696,%95 CI=1,272-2,262;p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Çalışmamızda elde edilen gebeliklere bakıldığında %73,5'i tekiz gebelik,%23,3'ü ikiz gebelik,%2,3'ü üçüz gebelik,%0,8'i dördüz gebeliktir. İkiz gebelikler agonist protokol grubunda yüksektir, bu durum transfer edilen embriyo sayısının ve elde edilen metafaz 2 oosit sayısının agonist protokol grubunda yüksek olması ile ilişkilidir.

ABD'de bu oran %72,6 tekiz, %26,4 ikiz,%1 üçüz ve daha fazla sayılı çoğul gebelikler şeklindedir (48) .

Dünyadaki IVF-ET uygulama sonuçlarına bakıldığında 2012 yılı verilerine göre ART sikluslarının taze sikluslarda siklus başına klinik gebelik oranı %36, canlı doğum oranı %29,4, tek canlı doğum oranı %21,4'dür (48). İngiltere'de 2013 yılı verilerine bakıldığında taze sikluslardaki embriyo başına

gebelik oranı %35,5, siklus başına canlı doğum oranı %25,8'dir (65). Kanada'da 2013 yılı verilerine bakıldığında klinik gebelik oranı siklus başına %27,5,embriyo transferi başına %38,1; devam eden gebelik oranı siklus başına %25,3, embriyo transferi başına %35,1'dir (49). Avustralya'da taze siklularda klinik gebelik oranı %22,2,canlı doğum oranı %16,7'dir (66).Tüm dünyada ART sonuçlarına bakıldığında siklus başına doğum oranı %25,2'dir. Avrupa'da bu oran transfer başına IVF'te %33,2,ICSI'de %31,6'dır (29).

6.SONUÇLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi(IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin karşılaştırıldığı retrospektif bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Antagonist grubundaki hastaların yaş ortalamaları, FSH düzeyleri agonist gruptakilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür($p<0,001$).Her iki grubun yaş ve FSH değerleri dışındaki demografik özelliklerinde (infertilite süresi, VKİ, bazal LH, estradiol seviyeleri) istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Agonist protokol uygulanan grupta %91,8 infertilite tipi primer infertilite iken antagonist protokol uygulanan grupta %96,8'i primer infertildir. Sekonder infertilite oranı ise agonist protokol grubunda %8,2 iken antagonist protokol grubunda %3,2 idi, her iki protokol grubunda en sık infertilite nedeni erkek faktörü olarak belirlenmiştir.

Agonist protokol grubunda indüksiyon süresi, hCG günü estradiol düzeyi, en yüksek estradiol düzeyi, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Kullanılan toplam gonadotropin dozları her iki protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklı olmasa da ($p=0,537$), günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,02$).

Fertilizasyon oranı ve hCG günü endometrial kalınlık açısından her iki protokol grubunda anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,815$ ve $p=0,067$).

Agonist protokol grubunda 'coasting' uygulaması ve OHSS gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Siklus iptal

oranlarına bakıldığında antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'ti. Agonist protokol grubundaki bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

Agonist protokol grubunda klinik gebelik %31,4 iken antagonist grupta %27,2'dir. Agonist gruptaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,179$).

Devam eden gebelik oranlarına bakıldığında agonist grupta %27,2 iken antagonist grupta %25,1'dir ve her iki grupta istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,115$).

Abortus oranlarına bakıldığında agonist protokol grubunda %13,48 ,antagonist protokol grubunda % 7,6 idi ve ektopik gebelik oranlarına bakıldığında ise agonist protokol grubunda %0,7 antagonist protokol grubunda %0,3'tü. Her iki grup arasında abortus ve ektopik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,059$).

Biyokimyasal abortus oranlarına bakıldığında sırasıyla agonist protokol grubunda %8,1 antagonist protokol grubunda %1 idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede agonist protokol grubunda yüksekti ($p<0,001$) .

Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda %42,1,antagonist protokol grubunda %32,8 idi. Agonist protokol grubunda bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,008$).

Agonist protokol grubunda transfer başına klinik gebelik oranı %32,8,devam eden gebelik oranı %28,4'tü. Antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %31,4 ve %28,9'du. Transfer başına elde edilen klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı istatistiksel olarak her iki protokol grubunda benzer bulundu (sırasıyla $p=0,660$ ve $p=0,873$).

Çalışmamızda sonuç olarak klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulundu ($OR=0,814, \%95\ CI=0,603-1,099; p=0,18$). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulundu ($OR =1,696, \%95\ CI=1,272-2,262; p<0,001$). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulundu ($OR=1,115, \%95\ CI=0,817-1,523; p=0,493$).

Her iki protokol grubunda elde edilen gebelik sayısına bakıldığında tekiz, üçüz ve dördüz gebelik sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). ikiz gebelik sayısı ise agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,034$).

Her iki protokol grubunda primer ve sekonder infertillerde elde edilen klinik gebelik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,949$ ve $p=1,000$).

İnfertilite nedenlerine göre elde edilen klinik gebelik oranları ise her iki protokol grubunda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Sonuç olarak GnRH agonist protokol ile elde edilen klinik ve devam eden gebelik oranları GnRH antagonist protokol ile benzerken; GnRH agonist protokolde OHSS, çoğul gebelik gibi komplikasyonlar yüksektir. GnRH antagonist protokol grubunda ise daha kısa sürede, benzer gebelik oranları, daha az komplikasyonla elde edilebilmektedir. Günümüzde GnRH antagonist protokolde agonist ile ovulasyon tetiklemesi yapılabilmesi, OHSS riskini daha da azaltmaktadır. Bu avantajlar GnRH antagonist protokolün öncelikle tercih edilmesini sağlamaktadır.

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi(IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ekim 2007- Ekim 2012 yılları arasında 20-39 yaşları arası,primer ya da sekonder infertil,düzenli menstrüel siklusu olan,VKİ 18-29 kg/m² arasında olan,bazal FSH değeri ≤13 IU/L olan, prolaktin ve TSH seviyeleri normal sınırlarda olan hastalar ve taze sikluslar çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif tarama ile 1000 siklus çalışmaya dahil edilmiştir, bu siklusların 283'üne agonist protokol,717'sine antagonist protokol uygulanmıştır. Her iki protokol grubu demografik özellikleri, tedavi karakteristikleri, gebelik oranları açısından karşılaştırılmıştır.

Antagonist protokol grubunda hastaların yaş ortalamaları, FSH düzeyleri agonist gruptakilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü(p<0,001). Agonist protokol grubunda indüksiyon süresi (10,27±2,1 gün), hCG günü estradiol düzeyi(3057±2119pg/mL), en yüksek estradiol düzeyi (3427±2464 pg/mL), toplanan oosit sayısı (12,99±7,28), transfer edilen embriyo sayısı (2,21±1,16), elde edilen metafaz 2 oosit sayısı (11,04±6,79) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda (249±82,87 ünite) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,02). Agonist protokol grubunda 'coasting' uygulaması ve OHSS gelişimi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Siklus iptal oranlarına bakıldığında antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir. Agonist protokol grubundaki bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Agonist protokol grubunda klinik gebelik oranı

%31,4 devam eden gebelik oranı %27,2 iken antagonist grupta sırasıyla %27,2 ve %25,1'di. Her iki protokol grubunda agonist gruptaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,179$ ve $p=0,115$). Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda %42,1, antagonist protokol grubunda %32,8 idi. Agonist protokol grubunda bu oran istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,008$). Agonist protokol grubunda transfer başına klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tü. Antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %31,4 ve %28,9'du. Her iki protokol grubunda agonist gruptaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,660$ ve $p=0,873$).

Çalışmamızda klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814, %95 CI=0,603-1,099; $p=0,18$). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696, %95 CI=1,272-2,262; $p<0,001$). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115, %95 CI=0,817-1,523; $p=0,493$).

Sonuç olarak GnRH agonist protokol grubunda daha fazla sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi, daha fazla sayıda embriyo transferine rağmen; GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol grubunda benzer klinik ve devam eden gebelik oranları bulunmuştur. GnRH agonist protokolün uzun stimülasyon süresi ve OHSS görülme sıklığı nedeniyle son yıllarda GnRH antagonist protokol tedavilerde öncelikle tercih edilmektedir.

Anahtar kelimeler: GnRH agonist protokol, GnRH antagonist protokol, in vitro fertilizasyon, klinik gebelik oranı, ovaryen hiperstimülasyon sendromu

SUMMARY

Aim of this study was to compare effectiveness of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist in-vitro fertilization(IVF) cycles compared to GnRH antagonist in 1000 IVF cycles in Ankara University School of Medicine Obstetrics and Gynecology Department.

Between September 2007 and October 2012, women who have been treated with IVF for subfertility were included in the study. For inclusion subjects were required to have either primary or secondary infertility, regular menstrual cycles, body-mass index between 18 to 29 kg/m², basal FSH levels below 13 IU/mL, normal prolactin and thyroid stimulating hormone levels, and embryo transfer from fresh embryo cycles. Patients records were retrospectively evaluated and fresh GnRH agonist and GnRH antagonist cycles were compared.

In all, 1000 fresh cycles were used in analysis. 283 GnRH agonist protocols were compared with 717 GnRH antagonist protocols. GnRH antagonist group had a higher mean age and FSH levels compared to GnRH agonist groups ($p < 0,001$). Duration of induction ($10,27 \pm 2,1$ days), estradiol levels on day of hCG administration (3427 ± 2464 pg/ml), collected oocyte count ($12,99 \pm 7,28$), transferred embryo count ($2,21 \pm 1,16$), mature oocyte count ($11,04 \pm 6,79$) were higher in the GnRH agonist group compared to antagonist group ($p < 0,001$).

Daily dose of gonadotrophin ($249 \pm 82,87$) were higher in the GnRH antagonist group ($p = 0,02$), Agonist cycles had significantly more cases of coasting and ovarian hyperstimulation syndrome ($p < 0,001$). Cycle cancellation rates were more common in GnRH antagonist group ($p < 0,001$). Biochemical pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (40.3%) compared to GnRH antagonist group (28.5%) and the difference was statistically significant ($p < 0,001$). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (31,4% and 27,2% respectively) compared to GnRH antagonist group (27,2%, and 25,1% respectively).

However difference between groups did not yield statistical significance ($p=0,179$ and $p=0,115$, respectively). Biochemical pregnancy rates per cycle were higher in the GnRH agonist group (42,1%) compared to antagonist group (32,8%) and the difference was statistically significant ($p=0,008$). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates per cycle in GnRH agonist group (32,8% and 28,4% respectively) were higher compared to GnRH antagonist group (31,4% and 28,9%, respectively) but difference was not statistically significant ($p=0,660$ and $p=0,873$, respectively).

In our study; we found no significant difference in clinical pregnancy between groups (OR=0,814, 95% CI=0,603-1,099; $p=0,18$). Biochemical pregnancy rates were higher in the GnRH agonist protocol (OR =1,696, 95% CI=1,272-2,262; $p<0,001$). The ongoing pregnancy rates were similar between groups (OR=1,115, 95% CI=0,817-1,523; $p=0,493$).

In summary, GnRH agonist group had significantly more retrieved mature oocytes, and similar ongoing pregnancy rates despite significantly more transferred embryos. GnRH agonist cycles have longer induction duration, and higher rates of OHSS, and similar pregnancy rates with antagonist cycles. GnRH agonist use in IVF cycles is falling behind GnRH antagonist use in contemporary practice.

Key Words: GnRH agonist protocol, GnRH antagonist protocol, in vitro fertilization , clinical pregnancy rate, ovarian hyperstimulation syndrome

KAYNAKLAR

1. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction*. 2005;20(5):1144-1147.
2. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1959-1966
3. Vayena E, Rowe PJ, P.Griffin PD. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. *WHO Press*. 2002:1-404.
4. The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile woman: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(5):1103-1111.
5. Li DK, Lui L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003;327(7411):368
6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and Infertility. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1400-1406
7. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars in Reproductive Medicine*. 1991;9:165-175
8. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women . *Human Reproduction*. 1996 ;11(10): 2217-2222.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction : an educational bulletin. *Fertility and Sterility*. 2008;90(5):21-29.

10. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility* .2011;95(5):1700-1704.
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile man: a committee opinion. *Fertility and Sterility* .2012 ;98(2):294-301
12. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. A comparison of patient tolerance of hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) with Echovist®-200 and X-ray hysterosalpingography for outpatient investigation of infertile women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*.1996;7(3): 201-204.
13. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva. *WHO Press*. 2010;5:1-286
14. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS. Histologic dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and Sterility* . 2004;82(5):1264-1272.
15. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MJ. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common use. *Fertility and Sterility*.1994;62(1):54-62.
16. Broer SL, Mol BWJ, Hendricks D, Broekmans FJM. The role of anti-Müllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility* . 2009 ; 91(3):705-714 .
17. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and Sterility*.1997;67(1): 110-114.
18. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response

and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization :a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2006; 86(4):807-818.

19. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718.

20. Fritz MA, Speroff L. Female infertility in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Philadelphia : *Lippincott Williams and Wilkins*, 2011;8:1137-1190.

21. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility* .2006;86(1):111-114.

22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.Endometriosis and Infertility: a committee opinion . *Fertility and Sterility* .2012; 98(3):591-598.

23. Hughes Eg, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility . *Fertility and Sterility*. 1993;59(5):9663-9670.

24. Suginami H, Yano K. An ovum capture inhibitor(OCI) in endometriosis peritoneal fluid:an OCI-related membrane responsible for fimbrial capture of ovum capture. *Fertility and Sterility*. 1988;50(4) :648-653.

25. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C . Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002;77(6):1148

26. Pabuçcu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*.2007;88(4): 832-839.

27. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*.1976; 1(7965):880-882.

28. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2(8085): 366.
29. European Society of Human Reproduction and Embryology .ART fact sheet. 2014.
30. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ. Gonadotropin-releasing hormone:one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. *Science*. 1971;173(4001):1036-1038.
31. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles.*The Cochrane Database Systematic Review*. 2011;(2):CD005354.doi: 10.1002/14651858.CD005354.pub2.
32. Janssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Human Reproduction Update*. 2000; 6(5):505-518.
33. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*. 2008; 90(3):188-93.
34. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS). *Human Reproduction Update*. 2002; 8(6): 559-577.
35. D'Angelo A, Brown J, Amso NN. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;(3):CD002811.
- 36 . Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles.*Human Reproduction*. 2002;17(2):310–313.

37. Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y , Abou-Setta AM.Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction*. 2005; 20(11):3167-3172.
38. Abdalla H, Nicopoullou J DM. The effect of duration of coasting and estradiol drop on the outcome of assisted reproduction: 13 years of experience in 1068 coasted cycles to prevent ovarian hyperstimulation. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5): 1757-1763.
39. Daya S, Maheshwari A, Siristatidis CS, Bhattacharya S, Gibreel AF. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000;(2):CD001299.
40. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poorresponders undergoing in vitro fertilization :a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2014; 101(1):147-153.
41. Trevisan Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Maciel MCR, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Systematic Review*, 2013.
42. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration : meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005; 10(5):567-570
43. Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan EA Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002– 2005. *Human Reproduction*. 2008;23(7):1633-1638.
44. Van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, Van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization(IVF) : a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2010;16(6):577-589

45. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and Time to Pregnancy. *Human Reproduction*. 2007; 22(2): 414-422.
46. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2007; 13(5): 433-444.
47. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction*. 2005;20(9):2373-2375.
48. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *Assisted Reproductive Technology National Summary*, 2012:1-82
49. The Canadian Assisted Reproductive Technologies Register (CARTR). *CARTR Plus 2013 Report*. 2013
50. Al -Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007;14(5):640-649.
51. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG : results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Human Reproduction*. 2000; 15(3):526-531.
52. Al-InAny HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(5):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3.
53. Pundir J, Sunkara SH, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online*. 2012; 24(1):6-22.

54. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH Antagonist versus GnRH Agonist Protocol in Supposed Normal Ovarian Responders Undergoing IVF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014; 9(9):e106854.doi:10.1371/journal.pone.0106854
55. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(2):159-168,
56. Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, Yding Andersen C. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction*. 2005; 20(5):1213-1220.
57. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Mohesen MN, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(11): CD008046. doi:10.1002/14651858.CD008046.pub2.
58. Humaidan P, Polyzos NP. Human chorionic gonadotropin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology—"The king is dead, long live the king!". *Fertility Sterility*. 2014; 102(2):339-341.
59. The European and 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. *Human Reproduction*. 2001;16(4):644-651.
60. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue

used? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(6):651-671.

61. Badrawi A, Al-Inany H, Hussein M, Zaki S, Ramzy AM. Agonist versus antagonist in ICSI cycles :a randomized trial and cost effectiveness analysis. *Middle East Society Journal*. 2005; 10(1):49-54.

62. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D. A randomised study of GnRH antagonist(cetrorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *European Journal of Obstetrics,Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;120(2):185-190.

63. Mancini F, Tur R, Martinez F, Coroleu B, Rodriguez I, Barri PN. Gonadotrophin-releasing hormone-antagonists vs long agonist in in-vitro fertilization patients with polycystic ovary syndrome:a meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2011; 27(3):150-155.

64. Al-Inany H, Aboulghar MA. GnRH antagonist in assisted reproduction Cochrane systematic review. *Human Reproduction*. 2002; 17(4): 874-885.

65. HFEA (Human Fertilization Embryology Authority) . *Fertility Treatment in 2013: Trends and figures*. 2013:1-47.

66. Macalldowie A, Wang YA, Chughtai AA, Chambers GM. Assisted reproductive technology in the Australia and New Zealand 2012. *UNSW Medicine ,National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit*, 2014:1-88.