



ÜREME TIBBİ ve
CERRAHİSİ DERNEĞİ

İnfertilite-IVF Okulu “12 Konuda” Güncel Pratik Uygulama Önerileri

Editör

Prof. Dr. Cem FIÇICIOĞLU

Üreme Tıbbı Cerrahisi Derneği Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Recai Pabuççu, Başkan

Prof. Dr. Murat Sönmezer, İl. Başkan

Prof. Dr. Hüseyin Görkemli, Genel Sekreter

Prof. Dr. Yılmaz Şahin, Sayman

Prof. Dr. Bülent Gülekli

Prof. Dr. Cem Demirel

Prof. Dr. Cem Fiçicioğlu

Prof. Dr. Erol Tavmergen

Doç. Dr. Tayfun Kutlu

Prof. Dr. Timur Gürgan

Prof. Dr. Turan Çetin

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2022 Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

İnfertilite-IVF Okulu “12 Konuda” Güncel Pratik Uygulama Önerileri

Editör

Prof. Dr. Cem FİÇİCİOĞLU

ISBN: 978-605-335-694-3

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz. Kitap içerisinde yer alan bilgi ve görsel materyaller ile ilgili sorumluluk yazarına aittir.



NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ.

www.nobeltip.com

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul

Tel : (0212) 632 83 33

E-posta : destek@nobeltip.com

DAĞITIM

Tel : (0212) 771 52 11 - (0212) 771 33 09

E-posta : hasannazli@nobeltip.com

Yayımcı : Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul

Yayımcı Sertifika No : 50192

Baskı / Cilt : Vadi Grafik Tasarım ve Reklamcılık Ltd. Şti.
İvedik Org. San. 1420. Cad. No: 58/1
Yenimahalle/Ankara

Matbaa Sertifika No : 47479

Sayfa Tasarımı - Düzenleme : Şule Özdonakalan

Kapak Tasarım : Şule Özdonakalan

Baskı Tarihi : Mart 2022 - İstanbul

EDİTÖRDEN ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği olarak, günlük pratiklerinde siz değerli meslektaşlarımıza faydalı olması düşüncesiyle seçilen 12 konuda klinik pratik uygulama yaklaşımli bir özet kitap hazırladık. Umarım faydalı olacaktır.

Bir önceki kitabımız basımında olduğu gibi bu kitabın basımında da desteğini esirgemeyen ITF ilaç firmasına ve değerli Billur KAHYAOĞLU'na eğitime yaptıkları bu katkıdan dolayı ve kitap basımında titiz bir çalışma sonucu kısa sürede kitabı hazırlayan Nobel Tıp Kitapevlerine tüm Yönetim Kurulu adına içten teşekkürlerimi sunmak isterim. En iyi dileklerle.

Prof. Dr. Cem FIÇICIOĞLU

YAZARLAR

Prof. Dr. Volkan BALTACI

Yüksek İhtisas Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD,
Mikrogen Genetik Hastalıklar
Değerlendirme Merkezi

Op. Dr. Ergül DEMİRÇİVİ BÖR

Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi

Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU

Zeynep Kamil Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Op. Dr. Gülin FEYKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Şehir Hastanesi,
Ankara

Prof. Dr. Cem FIÇICIOĞLU

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi
Tüp Bebek Merkezi Direktörü,
İstanbul

Dr. Güney GÜRHAN

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum AD,
İstanbul

Op. Dr. Meriç KABAKÇI

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Doç. Dr. Tayfun KUTLU

Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi,
Tüp Bebek Ünitesi

Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Şehir Hastanesi,
Ankara

Doç. Dr. Şafak OLGAN

Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Antalya

Op. Dr. Sabri Berkem ÖKTEN

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi
Tüp Bebek Merkezi
İstanbul

Prof. Dr. Gülnur ÖZAKŞİT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

Bezmi Alem Vakıf
Üniversitesi Tıp fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul

Dr. Berk ÖZGİT

Zeynep Kamil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Dr. Arif Can ÖZSİPAHI

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Antalya

Doç. Dr. Emre G. PABUÇCU

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D./
Ankara

Doç. Dr. Volkan TURAN

İstanbul Sağlık ve
Teknoloji Üniversitesi,
İstanbul

Dr. Mahmut YILMAZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D./
Ankara

İÇİNDEKİLER

1

Endometriozis ve İnfertilite 1

Dr. Arif Can ÖZSİPAHI, Doç. Dr. Şafak OLGAN

2

Polikistik Over Sendromu ve İnfertilite 13

Dr. Arif Can ÖZSİPAHI, Doç. Dr. Şafak OLGAN

3

Açıklanamayan İnfertilite 27

Dr. Güney GÜRHAN, Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

4

**İntra Uterin İnseminasyon Hasta Seçimi,
Prognostik Faktörler ve Klinik Uygulanması 41**

Prof. Dr. Cem FİÇİCİOĞLU, Op. Dr. Sabri Berkem ÖKTEN

5

**Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyonda Kullanılan İlaçlar, Oral Ovulasyon
İndüksiyonu İlaçları, Üriner ve Rekombinant Gonadotropinler,
GNRH Analogları ve Diğer Yardımcı İlaçlar, Klasik Protokoller 53**

Op. Dr. Gülin FEYKAN, Prof. Dr. Gülnur ÖZAKŞİT, Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

6**Luteal Faz Desteği Seçenekler 93**

Doç. Dr. Emre G. PABUÇCU, Dr. Mahmut YILMAZ

7**Embryo Transferi Uygulama Önerileri 103**

Prof. Dr. Cem FIÇICIOğLU, Op. Dr. Sabri Berkem ÖKTEN

8**Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
Yönetimi-Klinik Uygulama Kılavuz 113**

Doç. Dr. Belgin DEVRANOğLU, Dr. Berk ÖZGİT

9**Üremenin Korunması Kılavuzu. 125**

Doç. Dr. Volkan TURAN

10**IVF Uygulamalarında Genetik Teknolojiler 133**

Prof. Dr. Volkan BALTACI

11**Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı ve Yönetimi 141**

Doç. Dr. Tayfun KUTLU, Op. Dr. Ergül DEMİRÇİVİ BÖR

12**Tekrarlayan Gebelik Kayıpları 153**

Op. Dr. Meriç KABAKÇI, Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

1

ENDOMETRİOZİS VE İNFERTİLİTE

Dr. Arif Can ÖZSİPAHI, Doç. Dr. Şafak OLGAN

1. Giriş

Endometriozis, doğurganlığı etkileyen kronik inflamatuvar bir durumdur. İnfertil kadınlarda hastalığın prevalansı %25-40 arasında olup, genel popülasyondan yaklaşık 10 kat daha yüksektir (1). Aynı zamanda, in vitro fertilizasyon (IVF) endikasyonlarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Ancak, endometriozisli kadınların önemli bir kısmı spontan olarak da gebe kalabildiklerinden aslında infertilite patognomonik bir bulgu değildir. Bu hususta ultrasonografi ile endometrioma tanısı konulan kadınlarda 6 ay içerisinde kümülatif gebelik oranının %43 olduğu bildirilmiştir (2). Konsepsiyon şansını azaltabilecek muhtemel mekanizmalar arasında tubal fonksiyonu etkileyebilecek pelvik adezyonlar ve hem oosit kalitesi hem de fertilizasyonu etkileyebilecek kronik inflamasyon ortamı yer almaktadır (3). Çoğunlukla göz ardı edilen diğer nedenler arasında; dispareni kaynaklı cinsel ilişki sıklığında azalma ve konsepsiyon şansının azalması (3), adenomyozis (4) ya da endometrial polip (5) gibi infertilite ile ilişkili olabilecek diğer patolojilerle ilişkili olabilmesi, endometrioma eksizyonu sonrası over rezervindeki azalma (6) ve cerrahi sonrası dirençli ağrı yakınmaları nedeniyle kullanılmak zorunda kalınan hormonal tedavilere sekonder anovulasyon (7) yer almaktadır.

Endometriozis lezyonlarının tedavisi medikal veya cerrahi olabilir. Bununla birlikte, tüm medikal tedaviler (analjezikler hariç) ovaryan aktiviteyi bloke ederek kontraseptif etkiye yol açacağından gebelik planlayan kadınlar için endike değildir (8). Bu nedenle, endometriozis ile ilişkili infertilitenin tedavisinde hedefe yönelik cerrahi tedaviler ve yardımcı üreme teknikleri yer almaktadır.

2. Endometriozise Kaynaklı İnfertilitede Cerrahi Yaklaşım

Endometrioziste cerrahinin amacı normal anatomiye yeniden oluşturmak, endometriozisin tüm görünür ve derin odaklarını mümkün olduğunca ortadan kaldırarak adezyonları önlemektir. Laparoskopinin standart cerrahi yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Laparotomiyle kıyaslandığında daha net bir görüntü, daha az travma, minimal insizyon ve daha hızlı postoperatif iyileşme sağlanmaktadır (9).

Uzun süreler endometriozis yönetiminin temelini cerrahi oluştursa da kısmi etkinliği ve barındırdığı riskler nedeniyle günümüzde sorgulanmaktadır (10). Cerrahi yöntemin başarısızlığına neden olabilecek üç ana faktör bulunduğu söylenebilir. 1) Cerrahi ile endometriotik odaklar çıkarılabilmesine rağmen sağlıklı anatomik ve fizyolojik yapı yeniden oluşturulamamaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası adezyonlar sıklıkla tekrar etmektedir (11). 2) Lezyonlar üzerine cerrahi yapılabilsede hastalığın gerçek kaynağı üzerinde etkisi olmaması nedeniyle rekürrens riski halen bulunmaktadır. 3) Lezyonların total eksizyonu, görülemeyen lezyonlar, teknik zorluklar veya göze alınamayabilecek cerrahi komplikasyon riskleri nedeniyle her zaman mümkün olmayabilmektedir.

Randomize kontrollü çalışmaların (RCT) sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde evre I-II endometriozis bulunan olgularda cerrahi sonrası spontan gebelik şansının arttığı saptanmıştır (OR 1.94, %95 CI 1.20-3.16) (12). Bu yaklaşımla cerrahi uygulanan sekiz hastanın bir tanesi cerrahiden fayda görebilecektir (NNT=8). Açıklanamayan infertilitesi bulunan hastaların ancak %50'sinde laparoskopide endometriozis saptanacağı da göz önüne alındığında (13), yaklaşık 16 hastaya laparoskopi yapılması durumunda bir hastada cerrahi sayesinde gebelik elde edilebilecektir. Benzer şekilde 2020 yılındaki güncellenen Cochrane metaanalizinde (3 RCT) laparoskopik cerrahinin sadece diagnostik laparoskopi yapılmasına göre spontan gebelik şansını arttırdığı bulunmuştur (OR 1.89, CI 1.25-2.86). Buna karşın canlı doğum datası analizde yer almamıştır (14). **Erken evre endometriozis hastalarına laparoskopi önerilebilse de cerrahi ile elde edilecek faydanın kısıtlı olacağı unutulmamalıdır. Buna karşın, infertilite dışında bir endikasyonla laparoskopi yapılan hastada, cerrahi sırasında evre I-II endometriozis saptanması durumunda lezyonlar tedavi edilmelidir.**

Endometrioma cerrahisini ekspektan yaklaşımla karşılaştıran RCT bulunmaktadır. Toplam 8 çalışmanın dâhil edildiği bir derlemede endometrioma cerrahisi sonrası spontan gebelik oranı %43.8 (%95 CI 22.5-66.4) olup tek başına yardımcı üreme teknikleri (ART) veya cerrahiyle kombine ART gruplarıyla benzer bulunmuştur (15). Buna karşın ekspektan yaklaşım ve "cerrahiye takiben ekspektan yaklaşımı" karşılaştıran literatürde çalışma bulunmamaktadır. Endomet-

rioma cerrahisinde sıklıkla kistektomi ya da ablasyon teknikleri kullanılmaktadır. Cerrahi tekniklerin karşılaştırıldığı metaanalizde kistektomi yapılan hastalarda hem fenestrasyon-koagülasyon (RR 26.64, %95 CI 1.49-4.69) hem de lazer vapo-rizasyon (RR 0.92, %95 CI 0.30-2.80) yapılan hastalara göre daha yüksek gebelik oranları saptanmıştır (16). Ancak, endometriomaya klasik stripping yapılmasının over rezervini azaltabileceği unutulmamalıdır. Özellikle bilateral endometrioma nedeniyle opere edilen hastalarda %1-2 oranında prematür ovaryan yetmezlikle karşılaşılabilir (17). Over rezervini korumaya yönelik yeni laparoskopik teknikler geliştiriliyor olsa da henüz kesin fayda sağladıklarına dair yeterli veri bulunmamaktadır (17). **Sonuç olarak, spontan gebelik şansını arttırmak amacıyla endometrioma cerrahisini önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak cerrahi planlanması durumunda kistektomi diğer ablasyon tekniklerine tercih edilebilir.**

Ultrasonografi ile ileri evre endometriozis tanısı alan infertil kadınlarda cerrahinin etkinliğinin araştırıldığı RKÇ bulunmamaktadır. 2014 yılında yapılan sistematik derlemede derin endometriozis cerrahisi sonrası gebelik oranları ba-ğirsak tutulumuna göre, tutulum yoksa %50.5 (%95 CI, 46.8-54.1) ve tutulum varsa %28.6 (%95 CI, 25.0-32.3) bulunmuştur (18). Literatürdeki vaka serilerinde sonuçları etkileyebilecek çok sayıda karıştırıcı faktör bulunmaktadır. Cerrahi sı-rasında gebelik istemi bulunmayan veya cerrahi sonrası IVF tedavisi uygulanan hastalar da çoğunlukla çalışmalara dâhil edilmiştir. Sonuçta, cerrahi uygulanma-mış bir hastanın da spontan gebelik şansı bulunmaktadır (2). Bu hususta, cer-rahiyi takiben elde edildiği belirtilen %50'lik gebelik oranları gerçeği yansıtmı-yor olabilir (19, 20). Belirtilen çalışmaların yapıldığı merkezler çoğunlukla üst seviyelerdeki referans merkezleridir. Bu nedenle bildirilen gebelik oranlarının genel endometriozis cerrahi başarısını ne ölçüde yansıttığı da tartışmalıdır. **De-rin endometriozis cerrahisi yapılan ve yapılmayan hastaların spontan gebelik oranlarını değerlendiren karşılaştırmalı çalışmaların yokluğunda cerrahinin önerilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Buna karşın gebelik istemiyle beraber semptomatik olan kadınlara cerrahi önerilebilir.**

Derin peritoneal endometriozisde cerrahiyle ilişkili majör komplikasyon (20) buna karşılık endometrioma cerrahisinde over rezervinin azalması riskleri bulunmaktadır (21, 22). Bu nedenle tedaviye karar verme süreci hekim ve has-tanın ortak kararı doğrultusunda gerçekleştirilerek süreç hakkında hasta detaylı bilgilendirilmelidir. Cerrahi sonrası hastaların spontan gebelik şanslarının ön-görülebilmesi amacıyla Endometriozis Fertilité İndeksi (EFİ) skorlama sistemi geliştirilmiştir (23). Elde edilen skorun cerrahi sonrası spontan gebelik oran-larıyla güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur (24). EFİ skorlama sisteminin

cerrahi sonrası tedavi seçenekleri hakkında hem klinisyen hem de hastalara yol gösterici olması beklenilmektedir. Ayrıca Tomasetti ve ark. (2021) tarafından EFİ skorunun operasyona gerek kalmadan öngörülebileceği de gösterilmiştir. Cerrahi yapılmadan EFİ skorunun öngörülebilmesi, bir triyaj vazifesi görerek hastalar için cerrahinin mi yoksa ART'nin mi daha uygun olacağı konusunda yol gösterici olabilir. Buna karşın oldukça umut vaat eden bu sonucun ekster-nal validasyonuna ihtiyaç bulunmaktadır. **Hasta yaşının genç olması, şiddetli ağrı, klinik olarak anlamlı üreter veya bağırsak obstrüksiyonu, büyük endometrioma varlığı ve malignite açısından şüpheli ultrasonografi bulgularının bulunması durumunda cerrahi ön planda düşünülebilir. Buna karşın öncesinde cerrahi uygulanmış kadınlarda, bilateral endometrioma, eşlik eden adenomyozis, erkek faktör, azalmış over rezervi ve düşük EFİ skoru bulunması halinde IVF tercih edilebilir (25).**

3.Yardımcı Üreme Teknikleri

A. İntrauterin İnseminasyon (IUI)

Endometriozisi bulunan infertil hastalarda IUI yapılması, endometriozisin potansiyel zararlı etkilerinin çoğunun (özellikle folikülogenez, oosit kalitesi, tubal fonksiyon ve endometrial reseptivite) üstesinden gelinmiyor olması nedeniyle tartışmalıdır. Kullanımını destekleyen iki ana unsurun bulunduğu söylenebilir. Birincisi açıklanamayan infertilitesi bulunan hastalarda ovaryan stimülasyonla beraber IUI endikasyonu hali hazırda bulunmaktadır. Evre I-II endometriozis ile açıklanamayan infertilite arasındaki benzerlikler göz önüne alındığında bu hastalara da ovaryan stimülasyonla beraber IUI uygulanabilir (26). İkincisi, yüksek endometriozis rekürrens oranları dikkate alındığında IUI ile gebeliğe ulaşma süresi kısaltılarak rekürrens öncesi gebelik sağlanabilir (25).

Endometrioziste IUI uygulanması tek bir RCTde değerlendirilmiştir (27). Bu çalışmada minimal veya hafif endometriozisli 103 hasta (toplam 311 siklus) ovaryan stimülasyon + IUI veya ekspektan yaklaşıma randomize edilmiştir. Siklus başına canlı doğum oranları sırasıyla %11 ve %2 bulunmuştur (OR 5.6, %95 CI 1.18-17.4). Ne yazık ki, belirtilen çalışmada kadın başına kümülatif canlı doğum oranları yer almamaktadır. Bu nedenle, IUI işleminin gebelik oranını mı arttırdığı yoksa sadece gebeliğe ulaşma süresini mi kısalttığı bilinmemektedir. Benzer şekilde evre I-II endometriozis hastalarında tek başına IUI ile gonadotropinle

stimülasyonun ardından IUI'nı karşılaştırdığı prospektif çalışmada ovaryan stimülasyon yapılması halinde biyokimyasal gebelik oranının yaklaşık 5.1 kat arttığı gösterilmiştir (28). **Evre I-II endometriozisli hastalara özellikle cerrahi sonrası ovaryan stimülasyonla beraber IUI uygulanması sadece ekspektan yaklaşım veya tek başına IUI'ya göre daha başarılı olabilir.**

Özellikle ileri evre endometriozisde IUI'nı rekürrens riskini arttırabileceği konusunda çekinceler de bulunmaktadır. D'Hooghe ve arkadaşları, evre III-IV endometriozis nedeniyle opere edilen ve sonrasında IUI yapılan (n=17) kadınlarda IVF yapılanlara (n=39) göre daha yüksek oranda rekürrens saptadılar (29). Belirtilen çalışmadaki 21 aylık kümülatif rekürrens oranları sırasıyla %70 ve %7 bulunmuştur ($p=0.002$). Benzer şekilde, endometriozis evre III-IV nedeniyle opere edilen 65 hastada IUI uygulanmış (245 siklus) ve 24 aylık takip sonrasında kümülatif rekürrens oranının %60 olduğu bulunmuştur (30). Bu oran %20 olduğu düşünülen genel rekürrens oranının oldukça üzerindedir (31). Bu hususta 2019 yılında yapılan derlemede düşük kanıt seviyesine sahip olsa da ovaryan stimülasyonla beraber IUI uygulanmasının endometriozis rekürrens riskini arttırabileceği belirtilmiştir (32).

B. In vitro fertilizasyon (IVF)

Her ne kadar IVF ile hastalığın çoğu zararlı etkileri ortadan kaldırılabilir olsa da bu durum tümü için geçerli değildir. Özellikle endometrial reseptivite ve folikülogenez üzerindeki potansiyel zararlı etkilerden kaçınılamıyor olabilir. Endometriomaların potansiyel zararlı etkileri göz önünde bulundurulduğunda, kistler folikülogenezi etkileyebilir (33) veya kistlerin eksizyonu over rezervine önemli ölçüde zarar verebilir (6, 21). Ayrıca, endometriozis sıklıkla adenomyozis ile ilişkili olabileceğinden eşlik eden adenomyozise bağlı gebelik ve canlı doğum oranları etkilenebilir (34). Son olarak, endometriozis ile ilişkili infertilite tanısı almış vakalar gerçekte farklı ve bilinmeyen bir başka infertilite nedenine sahip olabilirler. Bu durumla özellikle evre I-II endometriozisli hastalarda karşılaşılmaması daha olasıdır.

Henüz ART veya ekspektan yaklaşımın karşılaştırdığı bir RCT bulunmamaktadır. Bu nedenle endometriozis bulunan ve bulunmayan hastaların ART sonuçları karşılaştırılarak sadece dolaylı çıkarımlar yapılabilir. Kanıt seviyeleri yüksek olmasa da yapılmış metaanalizlerde endometriozis varlığının tedavi başarısını olumsuz etkileyebileceğine yönelik bazı kanıtlar bulunmaktadır (35-37). Toplam 27 gözlemsel çalışmanın dâhil edildiği detaylı bir metaanalizde evre I-II endometriozisde fertilizasyon oranları (RR 0.93, %95 CI 0.87-0.99) daha düşük

olmasına karşın implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark gözlenmemiştir. Buna karşın evre III-IV endometriozis hastalarında implantasyon (RR 0.79, %95 CI 0.67-0.93) ve klinik gebelik oranının (RR 0.79, %95 CI 0.69-0.91) daha düşük olduğu saptanmıştır. Evre III-IV endometriozisli hastalarda canlı doğum oranları daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmamıştır (37). Benzer şekilde Hamdan ve ark. (36) yaptıkları metaanalizde, endometriozis hastalarında elde edilen oosit sayısı ve klinik gebelik oranları daha düşük buna karşın canlı doğum oranları benzer bulunmuştur. Yaptıkları subgrup analizinde evre I-II endometriozis hastalarında ART başarısının endometriozis bulunmayan hastalara göre farklılık göstermediği, buna karşın evre III-IV hastalarda elde edilen oosit sayısının, gebelik ve canlı doğum oranlarının daha düşük olduğu bulundu (35). 2020 yılında yayınlanan güncel bir derleme ve metaanalizde, bu kez endometriomanın IVF tedavi sonuçlarına etkileri araştırılmıştır. Beklenildiği üzere elde edilen MII oosit sayıları daha düşük olsa da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total gonadotropin dozu, embriyo sayısı, yüksek kalite embriyo sayısı, klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında farklılık bulunmamıştır (38). **Genel olarak endometriozis hastalarında over yanıtı ve klinik gebelik oranları daha düşük olabilese de ART'nin ana sonucu olan canlı doğum oranları değişmemektedir. Buna karşın evre III-IV endometriozisde canlı doğum oranlarının etkilenebileceğine yönelik veriler bulunmaktadır.**

Ülkemizden Pabuccu ve ark. (2007) yaptıkları RCT'de (n=246) endometriozis evre I-II veya endometrioması bulunan hastalar ovaryan stimülasyon sırasında GnRH agonistleri ve antagonistlerine randomize edilmiştir. Her iki protokol arasında implantasyon ve gebelik oranları benzer bulunmuştur (39). Yapılmış retrospektif gözlemsel çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (40, 41). **Sonuç olarak ovaryan stimülasyon sırasında GnRH agonist ya da antagonistleri kullanılabilir.**

Endometriozisin ilerlemesi, rekürrensi ve pelvik enfeksiyon IVF tedaviyle ilişkili olabilecek risklerdir. 2019 yılında yapılan derlemede IVF tedavisinin endometriozisle ilişkili ağrıyı ve endometriozisin rekürrens riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (orta seviyede kanıt) (32). Buna karşın, endometrioması bulunan hastalarda yapılan iki çalışmada endometrioma boyutunda tedavi sonrası değişiklik gözlenmezken (42, 43), bir çalışmada yaklaşık 3mm (27.5mm vs. 30.5mm) ortalama boyut artışı saptanmıştır (düşük seviye kanıt) (44). Dolayısıyla endometriomada boyut artışı olabilese dahi artış minimal olup klinik olarak önemli olmayabilir. Özellikle derin infiltratif endometriozis, hastalığın diğer formlarına göre östrojene karşı daha hassas olabilir (45). Derin infiltratif lezyonların tedavisi sırasında ilerleyebileceğine yönelik sonuçlar literatürde yer alsa da yayınların

tümünü vaka takdimleri oluşturmaktadır (çok düşük seviye kanıt) (32). Ayrıca, oosit toplama işlemi sonrası endometrioma enfeksiyon sıklığının % 0.6 (%95 CI 0.1-2.0) olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla 167 endometrioma olgusunun ancak bir tanesinde oosit toplama işlemi sonrası enfeksiyon gelişeceği söylenebilir (22). **Güncel bir analizde, eldeki kanıtlar sınırlı olsa da endometriozis rekürrensi ve pelvik enfeksiyonla son derece nadir karşılaşılması nedeniyle IVF öncesi sistematik cerrahi gerekliliğinin olmadığı sonucuna varılmıştır (22).**

Son olarak gebelik şansını arttırmak amacıyla IVF öncesi cerrahi uygulanması (46, 47) ya da spontan gebelik şansının arttırmak amacıyla başarısız IVF denemeleri sonrası cerrahi uygulanmasını (48) destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Buna karşın bu yaklaşımların rutin önerilebilmesi için henüz elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

4. Medikal Hormonal Tedavinin Rolü

Yapılan Cochrane metaanalizinde plasebo veya ekspektan yaklaşımla karşılaştırıldığında hormonal tedaviyle ovulasyon supresyonu sonrası gebelik olasılığının değişmediği bulunmuştur (OR 0.97, %95 CI 0.68–1.34) (49). Hormonal tedaviyle geçen süre içerisinde hastalar gebe kalmamakta ve tedavinin kesilmesi sonrasında endometriozisin fertilité üzerine zararlı etkileri erken dönemde geri dönmektedir. **Endometriozisli kadınlarda doğal fertilitéyi iyileştirmek amacıyla progestinler, estroprogestinler veya GnRH analoglarının kullanılması uygun değildir.**

Buna karşın IVF öncesi endometriozisin medikal tedavisinin oosit kalitesi ve endometrial reseptiviteyi arttırabileceği öne sürülmüştür. Toplam 3 RCT'nin değerlendirildiği Cochrane metaanalizinde ovaryan hiperstimülasyon öncesi 2-6 ay süreyle GnRH analoglarının kullanılmasının (ultra-long protokol) klinik gebelik oranını arttırdığı bulunmuştur (OR 4.28, %95 CI: 2.00-9.15) (50). Ancak belirgin pozitif bir etki gözlenmesine rağmen değerlendirilen çalışmalardaki metodolojik problemler, toplam vaka sayılarının beklentilerin altında kalması ve belirtilen protokolün kadınlar için zahmetli olmasından dolayı klinik uygulamaya girmemiştir. Benzer şekilde 2019 yılında yayınlanan güncellenmiş Cochrane metaanalizinde (8 RCT, n=640) uzun süreli GnRH agonist tedavisinin hem canlı doğum hem de klinik gebelik sonuçlarını arttırdığına yönelik net bir sonuca varılamamıştır (51). Takiben 2020 yılında yayınlanan toplam 200 kadının dâhil edildiği RCT'de IVF öncesi 3 ay GnRH agonisti uygulanan hastalarda plaseboya göre top-

lam gonadotropin dozunun daha yüksek ve stimülasyon süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Ancak hem klinik gebelik (%25.3 vs. %33.7, $p=0.212$ hem de kümülatif gebelik oranları (%22 vs. %33.7, $p=0.077$) arasında fark saptanmamıştır (52). **Dolayısıyla IVF öncesi uzun süreli GnRH agonistlerinin kullanımı IVF tedavisine ek katkı sağlamadığından önerilmemektedir.**

Cerrahi sonrası fertilitiyi arttırmak amacıyla hormonal supresyon uygulanması Cochrane metaanalizinde (2020) değerlendirilmiştir. Tek başına cerrahi (\pm plasebo) ile karşılaştırıldığında medikal tedaviyle beraber cerrahi uygulanan grupta gebelik oranlarının arttığı bulunmuştur (RR 1.19, %95 CI 1.02-1.38, 11 RCT, 955 kadın). Buna göre tek başına cerrahi uygulanan hastalarda gebelik şansı %34 iken, cerrahiyle beraber medikal tedavi uygulanan hastalarda %35-48 olacaktır. Buna karşın metaanalize dâhil edilen çalışmalarda sadece spontan değil yardımcı üreme teknikleri sonrası elde edilen gebelikler de bulunmaktadır. Hormonal tedavinin süresi bilinmemektedir. Ayrıca tedavi uygulanan süre içerisinde hastaların spontan gebelik şansları bulunmadığından belirtilen yaklaşımın gebeliğe ulaşma süresini nasıl etkileyeceği belli değildir. **Belirtilen çekinceler nedeniyle sadece fertilitiyi arttırmak amacıyla cerrahi sonrası hormonal supresyon uygulanması henüz netlik kazanamamıştır.**

Öte yandan, hormonal tedavi hastalığın rekürrensini engellenmesi açısından önemli bir role sahiptir. Endometrioma öyküsü olan kadınlarda estroprogestinlerin kullanılması, endometriozis ile ilişkili infertilite yönetiminde çoğunlukla ihmal edilen önemli bir konudur. Hem endometriomaların kendisi hem de çıkarılması over rezervini bozabilir (22, 33). Bu nedenle endometrioma oluşumunun veya re-formasyonunun önlenmesi önem taşımaktadır. Endometriomalar ovulasyon kaynaklı oluşabileceğinden, estroprogestinler oluşumunu önlemek amacıyla kullanılabilir (48). Yakın tarihli bir meta-analizde endometrioma nedeni cerrahi geçiren kadınlarda cerrahi sonrası estroprogestin kullanımıyla endometriomanın nüks riskinin belirgin azaldığı gösterilmiştir (OR 0.12, %95 CI: 0.05-0.29) (53). **Sonuç olarak, kısa süre içerisinde gebelik düşünmeyen endometriozis hastalarında operasyon sonrası (özellikle endometrioma kistektomi) estroprogestinler önerilmelidir (53, 54).**

5. Fertilitenin Korunması

Henüz çocuk istemi bulunmayan genç kadınlarda doğal fertilitiyi ve ileride over rezervini etkileyebilecek endometriozisle karşılaşmaktadır. Bu hastalarda fertilitenin korunmasına yönelik elimizde sınırlı sayıda ve çelişkili veriler bulun-

maktadır (55-59). Endometriozisin heterojen bir hastalık olmasına bağlı fertilitate prezervasyon tekniklerinden gerçekten fayda görecektir subgrupun belirlenmesi oldukça güçtür (60). Bununla beraber hem etkinlik hem de maliyet-etkinlik çalışmaları mevcut değildir. Hastalığın genel popülasyon içerisindeki yüksek prevalansı (%0.5-5) (1) göz önüne alınacak olursa etkilenen tüm kadınlara fertilitate prezervasyonu uygulanmasının önemli finansal sonuçları da olacaktır. **Bu nedenle fertilitate prezervasyon tekniklerinin endometriozisli hastalarda rutin olarak kullanılmasını destekleyen elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır.**

REFERANSLAR

1. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:92-100.
2. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2015;30:299-307.
3. Vercellini P, Meana M, Hummelshoj L, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci* 2011;18:114-8.
4. Olgan S, Dirican EK, Ozsipahi AC, Sakinci M. Uterine involvement by endometriosis: Sonographic features from elusive findings to apparent adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;262:93-8.
5. Zheng QM, Mao HI, Zhao YJ, Zhao J, Wei X, Liu PS. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:103.
6. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531-8.
7. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261-75.
8. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12.
9. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:706-11.
10. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Barbara G, Abbiati A, Fedele L. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1253-5.
11. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Vercellini P, Fedele L. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:415-21.
12. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R *et al.* Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Cd011031.
13. Tanahatoo SJ, Lambalk CB, Hompes PG. The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod* 2005;20:3225-30.
14. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:Cd011031.

15. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol* 2019;18:312-22.
16. Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013;76:75-82.
17. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25:678-82.
18. Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E, Laas E, Canlorbe G, Zilberman S *et al*. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol* 2014;66:575-87.
19. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254-69.
20. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril* 2015;104:764-70.
21. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3146-54.
22. Somigliana E, Benaglia L, Paffoni A, Busnelli A, Viganò P, Vercellini P. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum Reprod Update* 2015;21:486-99.
23. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609-15.
24. Tomassetti C, Bafort C, Meuleman C, Welkenhuysen M, Fieuws S, D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *Bjog* 2020;127:107-14.
25. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med* 2017;35:31-7.
26. Kersten FA, Hermens RP, Braat DD, Hoek A, Mol BW, Goddijn M *et al*. Overtreatment in couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2015;30:71-80.
27. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
28. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993;82:780-6.
29. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86:283-90.
30. van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG *et al*. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2014;28:590-8.
31. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15:441-61.
32. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;38:185-94.
33. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update* 2014;20:217-30.

34. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:964-77.
35. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:79-88.
36. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21:809-25.
37. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2013;120:1308-20.
38. Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303:3-16.
39. Pabuccu 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. *Fertil Steril* 2007;88:832-9.
40. Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:859-62.
41. Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, Selleret L, Antoine JM, Chabbert-Buffet N *et al.* Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:681-6.
42. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Nicolosi AE, Iemmello R, Ragni G. Is the dimension of ovarian endometriomas significantly modified by IVF-ICSI cycles? *Reprod Biomed Online* 2009;18:401-6.
43. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:2368-72.
44. Seyhan A, Urman B, Turkgeldi E, Ata B. Do endometriomas grow during ovarian stimulation for assisted reproduction? A three-dimensional volume analysis before and after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2018;36:239-44.
45. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:1552-71.e2.
46. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174-80.
47. Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389-95.
48. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005;84:1574-8.
49. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:Cd000155.
50. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006:Cd004635.
51. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA *et al.* Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.

52. Rodríguez-Tárrega E, Monzo AM, Quiroga R, Polo-Sánchez P, Fernández-Colom P, Monderde-Estrada M *et al*. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. *Reproductive BioMedicine Online* 2020;41:653-62.
53. Vercellini P, S DEM, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:8-16.
54. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 2015;104:793-801.
55. Donnez J, Squifflet J, Dolmans MM, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril* 2005;84:1018.
56. Elizur SE, Chian RC, Holzer HE, Gidoni Y, Tulandi T, Tan SL. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil Steril* 2009;91:293.e1-3.
57. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril* 2010;93:762-8.
58. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril* 2013;99:1994-9.
59. Cobo A, Giles J, Paoletti S, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil Steril* 2020;113:836-44.
60. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M *et al*. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod* 2015;30:1280-6.

2

POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE İNFERTİLİTE

Dr. Arif Can ÖZSİPAHI, Doç. Dr. Şafak OLGAN

1. Giriş

Polikistik over sendromunun (PCOS) prevalansı, incelenen popülasyona ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %8-13 arasında değişmektedir [1]. Bilindiği üzere, PCOS üremeyi etkileyen, metabolik ve psikolojik etkileri de bulunan oldukça karmaşık bir sendromdur [2]. PCOS tanısı anovulasyon ve/veya oligo-ovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik overler olmak üzere üç özelliğe dayanmaktadır [3] (Tablo 1).

PCOS'lu kadınların %75'inde anovulasyon kaynaklı infertilite yakınması bulunmaktadır. Bu hususta anovulasyona bağlı infertilitenin en yaygın nedenidir [4]. Fertilite isteği bulunan anovulatar PCOS olgularının yönetimi basamaklı olarak yapılmalıdır. PCOS'lu kadınlar için infertilite tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, egzersiz ve alışkanlıkların değiştirilmesi), farmakolojik tedavileri (klomifen sitrat, letrozol veya metformin gibi oral ajanlar veya gonadotropinler

Tablo 1. Polikistik over sendromu için önerilen tanı kriterleri

Tanı kriteri	National Institute of Health -1990 (1)	Rotterdam Consensus -2003 (2)*	Androgen Excess Society -2006 (3)**	NIH 2012			
				Fenotip -A	Fenotip -B	Fenotip -C	Fenotip -D
Hiperandrojenizm ^a	+	+/-	+	+	+	+	
Oligo/ Amenore	+	+/-	+/-	+	+		+
USG'de polikistik overler ^b		+/-	+/-	+		+	+

Not: ^aÜç kriterden herhangi ikisi olmalıdır.** Hiperandrojenizm ile birlikte diğer iki kriterden en az biri olmalıdır. ^bHirsütizm veya biyokimyasal hiperandrojenemi. ^b Bir veya iki overde, 12 daha fazla 2-9 mm'lik folikül varlığı veya over hacminin 10 cm³ üzerinde olması.

gibi enjektabl ajanlar), cerrahi tedaviyi (laparoskopik over cerrahisi) veya in vitro fertilizasyonu (IVF) kapsamaktadır. [5]. Geleneksel IVF'e umut verici bir alternatif, in vitro matürasyondur (IVM) [6]. PCOS'lu infertil kadınlar için birinci basamak farmakolojik tedaviler, letrozol, klomifen sitrat, metformin ve metformin ile kombine klomifen sitrat olabirse de letrozol ilk sırada düşünülmelidir [7].

2. Kilo kontrolü

Obezitenin hiperinsülinemi ve insulin rezistansı ile ilişkisi düşünüldüğünde PCOS'lu obez kadınlarda androjen sekresyonunun artması ve seks hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) azalmasına bağlı olarak serbest andojen miktarlarının arttığı bilinmektedir. Bu hususta foliküler mikroçevrede azalan östrojen ve artan androjen seviyeleri gelişen folikülerin atreziye uğramasına neden olmaktadır. Androjenlerin artması ve periferik konversiyonu hipofiz üzerinde negative feed back etki ile FSH salınımında azalmaya da neden olur. Diyet ve egzersiz kombinasyonunun ovulatuvar fonksiyonlar üzerine etkileri tartışmalı olsa da PCOS'lu obez kadınlarda vücut ağırlığında %5 kadar bir düşüş gerçekleştiğinde bile hastaların yaklaşık %75'inde menstrual siklusun düzene girdiği görülmüştür [8]. Kilo kontrolünün diyet ve egzersiz ile sağlanamadığı hastalar için ek medikasyon ve cerrahi tedavi seçenekleri ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

3. Letrozol

Bir aromataz inhibitörü olan Letrozol, ilk olarak 2001 yılında anovulatuvar PCOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için kullanılmıştır [9]. Bu ajan aromataz aktivitesini baskılayarak androjenlerin östrojene konversiyonunu geçici süreyle engeller. Bu sayede endojen FSH sekresyonunu arttırarak folikül gelişimini ve matürasyonunu sağlar [10]. Letrozol sıklıkla adet döngüsünün 3-7. günlerinde başlanarak günlük 2.5-7.5 mg (çoğunlukla 5mg) dozlarda kullanılmaktadır [11]

Geçmiş yıllarda ovulasyon indüksiyonu için önerilen birinci basamak tedavi, bir selektif östojen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat idi. Bununla birlikte, güncel düşük bias riski bulunan RCT'lerden elde edilen sonuçlarda; letrozolün, klomifen sitrata kıyasla artmış ovulasyon oranları, klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [12-15]. Benzer şekilde, yapılmış olan 13 RCT'nin sonuçlarının metaanalizinde hasta başına ovulasyon oranları, gebelik oranları ve canlı doğum oranları letrozol lehine bulunmuştur. Buna karşın çoğul gebelik ve abortus sıklıkları arasında farklılık saptanmamıştır [16]. Klomi-

fen sitratin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle uzun süreli ve yüksek FSH değerlerine sebep olarak sonucunda multifoliküler gelişime yol açabilir. Bu nedenle hastaların özellikle ilk ovulasyon indüksiyonu sikluslarında monitorize edilmesi faydalı olabilir. Buna karşın, yarı ömrü yaklaşık 48 saat olan letrozolün kesilmesini takiben endojen hormonlar devreye girebilir ve bu sayede monofoliküler gelişim korunabilir. Klomifen sitrat gibi santral ve periferik östrogen reseptör blokajı yapmadığı için yan etki profili de daha azdır.

Klomifen sitrat dirençli PCOS olgularında letrozol ve “metforminle beraber klomifen sitratin” karşılaştırıldığı bir RCT bulunmaktadır. Bu çalışmada gruplar arasında başlanan siklus başına ovulasyon oranları, gebelik, abortus ve çoğul gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanılmamıştır [17].

Letrozol kullanımı ile gastrointestinal yan etki, sıcak basması, baş ve sırt ağrısı gibi yan etkiler gözlenebilir. Özellikle sıcak basması letrozolde klomifene göre daha az gözlenirse de yorgunluk ve sersemlik gibi yakınmalarla letrozol kullanımında daha sık karşılaşılır [15]. Potansiyel teratojenik etkileri ile ilgili kaygılar olmasına karşın, yayınlanan son metaanalizde letrozol kullanımıyla artmış konjenital anomali sıklığı arasında bir ilişki bulunmamıştır [18].

Letrozol kullanımıyla ovulasyon başarısızlığı (letrozol direnci) klomifene göre daha düşüktür. Dolayısıyla PCOS’da letrozol kullanımıyla klomifen sitrata göre daha yüksek oranda ovulasyon sağlanarak daha yüksek canlı doğum oranlarına ulaşılabilir.

4. Klomifen Sitrata ve / veya Metformin

İlk olarak 1994 yılında günlük 1500 mg’lık dozlarda metforminin PCOS hastalarında normal menstrüel düzeni sağlayarak gebelik oranlarını arttırabileceği gösterilmiştir [19]. PCOS’lu ve ek başka bir infertilite faktörünün bulunmadığı hastalarda tek başına metformin infertilite tedavisinde kullanılabilir de, hastalara daha etkin ovulasyon indüksiyonu ajanlarının bulunduğu konusunda bilgi verilmelidir [16]. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan klomifen sitratin ise ilk olarak 1961’de ovulasyonu indüklediği rapor edilmiş [20] ve 1967’den yaklaşık 2014 senesine kadar birinci basamak ovulasyon indüksiyon ajanı olarak kullanılmıştır [11]. Klomifen sitrat, adet döngüsünün 2-5. günleri arasında 50 mg/gün ile başlanmakta olup (ovulasyonun sağlanamaması durumunda 150 mg/güne kadar yükseltilebilir) toplam beş gün süreyle uygulanılmaktadır. 150 mg/gün dozunda ovulasyon sağlanamıyor ise hastanın klomifen sitrat direnci olduğu kabul edilir. Klomifen sitrat rezistansı için risk faktörleri ileri yaş, insülin rezistansı, obezite ve

serum androjen seviyelerinin yüksek olmasıdır. Altı siklus sonrasında ovulasyon sağlanmasına karşın gebelik elde edilemezse, hastada klomifen-sitrat başarısızlığı söz konusudur [21].

Tek başına metformin veya klomifen sitrat kullanımının karşılaştırıldığı güncel bir metaanalizde ovulasyon sıklığı, gebelik, canlı doğum, çoğul gebelik ve abortus sıklığı arasında fark saptanmamıştır. Aynı metaanalizde BMI >30 kg/m² olan subgrupta klomifen sitrat ile sadece metformin kullanımına göre daha yüksek ovulasyon, gebelik ve canlı doğum oranları saptanmıştır. Dolayısıyla özellikle BMI >30 kg/m² olan hastalarda tek başına metformin yerine klomifen sitratın tercih edilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Buna karşın yazarlar tarafından metaanalize dâhil edilen çalışmaların yüksek oranda tutarsızlık ve bias riski taşıdıklarına dikkat çekilmiştir [22].

Klomifen sitrata dirençli PCOS'lu kadınlarda metformin ile birlikte klomifen sitrat kombinasyonunu, tek başına klomifen sitrat ile karşılaştıran RCT'lerin ikili metaanalizlerinde, metforminin klomifen sitrat ile kombine edilmesinin tek başına klomifen sitrat kullanımına göre hasta başına daha yüksek ovulasyon, gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir [23, 24]. Bu nedenle, klomifen sitrata dirençli PCOS'lu kadınlarda klomifen sitrata metforminin eklenmesi, tek başına klomifen kullanımına devam edilmesine göre daha başarılıdır.

Birinci basamak tedavide metformin, tek başına letrozol ya da klomifen sitrat kadar etkili değilken özellikle klomifen sitrat dirençli olgularda klomifenle kombine olarak metformin kullanılması düşünülebilir. Klomifen, anovulatuvar infertilitesi olan ve başka infertilite faktörü olmayan PCOS'lu kadınlarda ovulasyon ve gebelik oranlarını destekleyici olarak tek başına kullanılabilir. Buna karşın, tek başına letrozol kullanımıyla klomifen sitrata göre daha yüksek ovulasyon ve gebelik oranları sağlandığı unutulmamalıdır.

5. Gonadotropinler

Klomifen sitrata dirençli ya da klomifen sitrat başarısızlığı olan PCOS'lu kadınlarda çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azaltmak amacıyla gonadotropinlerin "low dose step up protokol" dâhilinde 50-75 IU FSH başlangıç dozları ile ovulasyon indüksiyonunda kullanımını destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır [25]. ESHRE/ASRM PCOS Konsensus Çalışma Grubu da gonadotropinlerin 37.5-75 IU başlanarak 7-13 gün devamını ve foliküler gelişim gözlenmesi durumunda doz değişikliği yapılmamasını, buna karşın folikül geli-

şimi gözlenmemesi durumunda haftalık olarak mevcut dozun yarısı kadar artırılmasını önermiştir [26]. Güncel verilere göre; human menapozal gonadotropin (hMG), yüksek oranda saflaştırılmış üriner FSH (HP-uFSH) ve rekombinant FSH (rFSH) dâhil olmak üzere hem üriner hem de rekombinant preparatlar tercih edilebilir.

Çok merkezli güncel bir RCT'ye, klomifen sitrat başarısızlığı olan WHO Grup 2 anovulatuvar kadınlar (n=666) dâhil edilmiştir. Belirtilen çalışmadaki hastalar toplam 6 siklus süresince gonadotropinlere veya klomifenle beraber planlı cinsel ilişki veya intrauterin inseminasyona (IUI) randomize edilmişlerdir. Sonuçta, gonadotropinler ile daha yüksek bir canlı doğum oranı ve bu gruptaki hastalarda klomifen sitrata göre gebeliğe ulaşma sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Ayrıca ovulasyon indüksiyonuna IUI eklenmesinin planlı cinsel ilişkiye göre canlı doğum oranlarını arttırmadığı izlenmiştir. [27].

Benzer şekilde, klomifen sitrata dirençli PCOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için gonadotropin kullanımının, canlı doğum/devam eden gebelik (OR 0.33; %95 CI 0.13-0.85; 2 RCT; 170 kadın), klinik gebelik (OR 0.45; %95 CI 0.27-0.75; 3 RCT; 323 kadın) ve ovulasyon oranları (OR 0.25; %95 CI 0.15-0.41; 3 RCT; 323 kadın; I^2 %85) açısından klomifen sitrat ve beraberinde metformin kullanımından daha üstün olduğu bulunmuştur [28].

Bir Cochrane sistematik derlemesi ve RCT'lerin ikili meta-analizinde gonadotropinler letrozol ile karşılaştırılmış ve 140 klomifen sitrata dirençli PCOS'lu kadında iki tedavi arasında hem klinik hem de çoğul gebelik oranları arasında fark saptanmamıştır. Ancak elde edilen sonuçlar belirtilen RCT'de geniş bir güven aralığı bulunması sebebiyle yetersiz bulunmuştur [29].

Toplam 5 RCT'nin dâhil edildiği bir Cochrane sistematik derlemesinde, klomifen sitrata dirençli PCOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için gonadotropinlere metformin eklenmesinin canlı doğum (OR 2.31; %95 CI 1.23-4.34; 2 RCT; 180 kadın), devam eden gebelik (OR 2.46; 95% CI 1.36-4.46; 4 RCTs; 232 kadın) ve klinik gebelik oranlarını (OR 2.51; 95% CI 1.46-4.31; 5 RCTs; 264 kadın) arttırdığı bulunmuştur. Buna karşın abortus, çoğul gebelik ve OHSS oranlarında bir fark saptanmamıştır [30]. Çalışmalardaki metformin dozu günlük 1500-1700 mg arasında kullanılmıştır. Metformin tedavisi 4 çalışmada gonadotropinlerden bir ay öncesinde, 1 çalışmada ise 6 ay öncesinde başlanmış olup 3 çalışmada hCG ile tetikleme gününe kadar, 2 çalışmada ise gebelik testine kadar devam edilmiştir.

Gonadotropinler tek başına klomifen sitrat veya metforminle kombine klomifen sitrat tedavilerinden daha etkilidir. Bu hususta PCOS'lu anovulatuvar kadınlarda birinci basamak farmakolojik tedavinin başarısız olduğu ve ek başka bir infertilite faktörünün bulunmadığı hastalarda, ikinci basamak far-

makolojik tedavide kullanılabilirler. Ayrıca metforminin gonadotropinlere de eklenmesi klomifen sitrata dirençli PCOS'lu kadınlarda düşünülebilir.

6. Laparoskopik Over Cerrahisi

Laparoscopic ovarian drilling (LOD) ilk olarak 1984 yılında Gjonnaess tarafından PCOS'lu kadınlarda tanımlanmıştır [31]. Laparoskopik olarak unipolar veya bipolar koter, karbon dioksit, argon veya neodimiyum katkılı itriyum alüminyum granat kristal lazeri kullanılarak yapılabilir. İşlem unilateral ya da eş zamanlı bilateral overlere uygulanabilmektedir. Ancak perforasyon sayısı/derinliği ya da enerji dozu/süresi için henüz bir standart bulunmamaktadır [32, 33]. Klinisyenler arasında farklılık gösterebilse de çoğunlukla her bir overe 30-40W enerji ile 2 mm çapında ve 3-4 mm derinliğinde 4 adet delik açılarak yapılmaktadır. Overin kısmi destrüksiyonu ile hem lokal hem de sistemik androjen seviyeleri azalmaktadır. Takiben endojen FSH seviyeleri artarak foliküler gelişim ve ovulasyon sağlanabilir.

LOD ile klomifen sitrat kullanımını karşılaştıran yüksek kaliteli 2 ayrı RCT'de yöntemler arasında hasta başına ovulasyon, gebelik oranı ve canlı doğum oranları arasında farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber LOD ile klomifen sitrata göre çoğul gebelik riskinin azaldığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [34, 35]

Orta-düşük kalitedeki toplam 3 RCT'nin dâhil edildiği bir metaanalizde metforminle beraber klomifen sitrat kullanımında, LOD'a göre canlı doğum oranının arttığı, buna karşın hasta başına gebelik, çoğul gebelik ve abortus sıklığının değişmediği bulunmuştur. Ancak LOD'da metforminle beraber klomifen sitrat kullanımına göre hasta başına ovulasyon sıklığının arttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [33].

Letrozol ve LOD kullanımını 3 RCT'de karşılaştırılmıştır. Hasta başına gebelik oranı, çoğul gebelik ve abortus sıklıkları her iki yöntem arasında benzer bulunmuştur [33]. Letrozolle beraber metformin kullanımı ve LOD'un karşılaştırıldığı düşük kanıt seviyesine sahip bir RCT'de de ovulasyon, gebelik ve abortus sıklıkları gruplar arasında benzer bulunmuştur [36].

Yüksek kanıt seviyesine sahip RCT'lerin değerlendirildiği bir sistematik derlemede gonadotropinlerle LOD karşılaştırılmış ve hasta başına ovulasyon, gebelik, canlı doğum ve abortus oranları benzer bulunmuştur. Buna karşın LOD'da çoğul gebelik riskinin azaldığı saptanmıştır (OR 0.13, %95 CI 0.03-0.59, 303 kadın) [33]. Bu nedenle anovulatuvar infertilite ya da klomifen sitrat direnci bulunan PCOS'lu kadınlarda başka bir infertilite etiyojisi bulunmuyorsa, her iki tedavinin yarar

ve riskleri ortaya konarak gonadotropin kullanımını veya LOD tercih edilebilir. Gonadotropinlerin kullanılması durumunda şayet tetikleme günü ≥ 3 matür folikül gelişmişse tedavi iptal edilerek hastalara korunmasız cinsel ilişkide bulunmama-ları önerilmelidir.

PCOS bulunan kadınlarda LOD ile monofoliküler gelişim sağlanabileceğinden monitorizasyon gerekmeden tekil gebelikler elde edilebilir. LOD'un diğer ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanlardan daha başarısız olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla LOD, klomifen sitrata dirençli PCOS bulunan ve başka infertilite faktörü olmayan kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Ayrıca hali hazırda diğer endikasyonlarla laparoskopi yapılması planlanan PCOS'lu hastalara eş zamanlı LOD (birinci basamak tedavide) yapılması da önerilebilir. Buna karşın LOD'un invaziv cerrahi bir işlem olduğu, adezyonlara yol açabileceği ve düşük bir olasılıkla da olsa over rezervini azaltabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

7. Anti-Obezite Ajanları

İştahı azaltıcı etki gösteren Phentermine, 1959'da kısa süreli kilo kaybı sağlamak amacıyla onaylanmıştır. Genellikle günde 15-40 mg dozlarda reçete edilir. Diyetle alınan yağın emilimini azaltan bir pankreatik lipaz inhibitörü olan Orlistat ise ilk olarak 1999 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Sıklıkla ana öğünlerle birlikte (günde üç defa 120 mg'lık dozlarda) kullanılır [37]. PCOS bulunan hastalarda farmakolojik anti-obezite ajanlarının (Orlistat, Phenteramine) etkilerinin değerlendirildiği bir RCT henüz bulunmamaktadır [7].

Fertiliteyi iyileştirmek amacıyla farmakolojik anti-obezite ajanlarının kullanımının, PCOS'lu ve başka infertilite faktörü olmayan anovulatuvar kadınlar için deneysel bir tedavi olduğu düşünülmektedir.

8. Bariatrik Cerrahi

Obezite cerrahisi genellikle vücut kütle indeksi $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan ya da $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olup obeziteyle ilişkili ek komorbiditelerle beraber konservatif tedavilerden fayda sağlanamayan hastalar için endikedir [38]. PCOS bu komorbiditeler arasında sayılır. Bariatrik cerrahi, ya kısıtlama (midenin alabileceği gıda miktarını ve tüketilen kalori miktarını sınırlayarak) ya da malabsorbsiyon (vücut tarafından emilen kalori miktarını azaltmak amaçlı ince bağırsağın bir kısmını kısaltarak veya bypass ederek) ile kilo kaybına katkıda bulunur. Yaygın bariatrik ameliyatlardan

arasında vertikal sleeve gastrektomi, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bantlama, Roux-en-Y gastrik bypass, biliopankreatik diversiyonlu duodenal switch ve intragastrik balonlar dâhil olmak üzere birkaç minimal invaziv cihaz yer alır [37]. PCOS bulunan hastalarda bariatrik cerrahinin etkilerinin değerlendirildiği bir RCT henüz bulunmamaktadır [7].

Bariatrik cerrahi kilo kaybı sağlayarak PCOS'la ilişkili komorbiditelere fayda sağlayabilir. Endikasyonları, diğer fertilitte arttırıcı yöntemlere göre karşılaştırmalı etkinliği, yan etki profili ve PCOS'da olası fayda ve zararlarını ortaya koyan elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Perinatal yan etkilerinin de olabileceği göz önüne alındığında, PCOS'lu ve başka infertilite faktörü bulunmayan anovulatuvar kadınlar için henüz deneysel bir tedavi olduğu düşünülmektedir.

9. IVF / İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

IVF ± ICSI tedavisini diğer ovulasyon indüksiyonu ajanlarıyla karşılaştıran bir RCT literatürde yer almamaktadır. Bu nedenle mutlak bir endikasyonun yokluğunda, anovulasyona bağlı infertilite bulunan PCOS'lu hastalara birinci ve ikinci basamak ovulasyon indüksiyon tedavilerinin başarısızlığı durumunda ancak üçüncü basamak tedavi olarak IVF / ICSI'nin önerilmesi uygun olacaktır.

PCOS bulunan hastaların OHSS için artmış risk taşıdıkları bilinmektedir. Güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde IVF ± ICSI uygulanan PCOS'lu kadınlarda gonadotrophin releasing hormone (GnRH) antagonist (kısa protokol) ve GnRH agonist (uzun protokol) protokolleri karşılaştırılmıştır [39]. Randomize edilen hasta başına elde edilen oosit sayıları, klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları her iki protokolda benzer bulunmuştur. Buna karşın, GnRH antagonist kullanılan hastalarda total gonadotropin dozu düşmekte ve stimülasyon süreleri (~1 gün) kısalmaktadır. Daha önemlisi, GnRH antagonist kullanılan hastalarda OHSS sıklığının belirgin azaldığı (RR 0.53, %95 CI 0.30-0.95, 9 RCT) saptanmıştır [39]. OHSS riski göz önünde bulundurulduğunda PCOS hastalarında GnRH agonistlerinin yerine ön planda GnRH antagonistlerinin kullanılması düşünülmelidir.

PCOS hastalarında hMG ve rFSH karşılaştırıldığı literatürdeki tek RCT'de total gonadotropin dozu, OHSS sıklığı ve hasta başına klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında farklılık bulunmamıştır. Buna karşın, hMG kullanılan hastalarda rFSH kullanılanlara göre stimülasyon süresinin uzadığı (+1.1 gün, $p=0.025$), maksimum serum estradiol seviyelerinin (-899 pg/ml, $p=0.02$) ve elde

edilen oosit sayılarının (-4.06 oosit, $p=0.002$) ise düştüğü saptanmıştır [40]. Dolayısıyla PCOS'lu hastalarda IVF ± ICSI tedavileri sırasında hMG ya da rFSH kullanılabilir.

2014 yılında yapılan bir Cochrane derlemesinde (17 RCT, $n=1847$) final oosit matürasyonunun sağlanması amacıyla hCG ve GnRH agonistlerinin kullanılması karşılaştırılmıştır. GnRH agonistlerinde hCG'ye göre hafif, orta ve şiddetli OHSS sıklığının azaldığı (OR 0.15, %95 CI 0.05-0.47, 989 kadın) bulunmuştur. Ancak GnRH agonist kullanılan hastalarda luteal fazdaki farklılıklara bağlı canlı doğum oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (OR 0.47, %95 CI 0.31-0.70, 532 kadın) [41]. Dolayısıyla tetikleme GnRH agonistleriyle yapıldığı olgularda taze embriyo transferinin standart luteal faz desteğiyle beraber yapılması durumunda daha düşük gebelik oranları elde edilmektedir. Toplam 1508 PCOS'lu olguyu içeren çok merkezli bir RCT'de GnRH antagonistleri ve ovulasyonun tetiklenmesi amacıyla hCG kullanılmıştır. Hastalar taze veya elektif donmuş embriyo transferi yapılmak üzere randomize edilmiştir. Taze embriyo transferi yapılan hastalara göre donmuş embriyo transferi yapılan grupta, embriyo transferi başına canlı doğum oranlarının daha yüksek (%49.3 vs. %42.0, $p=0.004$), buna karşın klinik gebelik kaybı (%14.6 vs. %25, $p<0.001$) ve orta-şiddetli OHSS'nin (%1.3 vs %7.1, $p<0.001$) daha düşük olduğu bulunmuştur [42]. Sonuç olarak, yüksek OHSS riski taşıyan PCOS hastalarında ovulasyon tetiklemesinin GnRH agonistleriyle yapılması sonrasında tüm embriyoların elektif dondurulması uygun bir yaklaşım olabilir.

Yapılan bir Cochrane metaanalizinde PCOS'lu hastalarda IVF'e metformin tedavisi eklendiğinde canlı doğum ve abortus sıklıkları arasında farklılık bulunmamıştır. Buna karşın, metforminin klinik gebelik oranlarını arttırdığı (OR 1.52, %95CI 1.07-2.15, 8 RCT, 775 kadın) ve OHSS riskini azalttığı (OR 0.29, %95 CI 0.18-0.49, 8RCT, 798 kadın) bulunmuştur [43]. Ancak belirtilen metaanalize dâhil edilen RCT'lerin sadece bir tanesinde GnRH antagonistleri (kısa protokol) kullanılmıştır. GnRH antagonistlerinin kullanıldığı tek RCT'de metformin verilen ve verilmeyen hastalar arasında OHSS sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (OR 0.30-metformin lehine, %95 CI 0.03-3.15, 40 kadın) [40]. Ayrıca yapılan çalışmalarda metformin dozları (1000 - 2500 mg/gün), metforminin başlangıç (stimülasyon başlangıç günü - 4 ay önce) ve kesilme zamanları (hCG günü - opu günü - embriyo transfer günü - gebeliğin 12. haftası) farklılık göstermektedir. Sonuç olarak, GnRH agonisti (uzun protokol) kullanılan IVF sikluslarında klinik gebelik oranlarını arttırmak ve OHSS riskini azaltmak amacıyla metformin kullanılabilir.

İNOSİTOLLER

İnositoller, hem hayvan hem bitki hücrelerinde bulunan, hücre büyümesi, hücrenin hayatta kalması, periferik sinir, kemik oluşumu ve üreme sistemi de dahil olmak üzere birçok hücre fonksiyonunun çalışması için gerekli olan moleküllerdir. Dokuz tane stereoizomeri bulunmakla birlikte, Miyo-inositol (MI) ve D-kiro-inositol (DCI) en yaygın iki stereoizomeridir. MI, doğada ve besinlerde en yaygın olarak bulunan formdur ve de vücut tarafından sentezlenebilir. (*Nordio M. Et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019; 23: 5512-5521; *Kyoto encyclopedia of genes and genomes; *Elibol E. et al. *Turkiye Klinikleri J Health Sci*, 2017;2(3):201-6) DCI ise, MI'nin epimerizasyonu sonucu elde edilir. (*Nordio M. Et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019; 23: 5512-5521)

Bir çok dokuda inositol havuzunun çoğunu MI ve DCI oluştururken, dokulara göre herbirinin miktarı farklılık göstermektedir. Etki mekanizmaları ile paralel olarak, kas ve yağ dokusu gibi glukojen sentezlenen ve dopolanan dokularda DCI yüksek düzeylerde bulunur. MI ise özellikle glukoz tüketiminin en fazla olduğu kalp, beyin, overler gibi organlarda ise çok daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır. (*Nordio M. Et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019; 23: 5512-5521) MI & DCI, sinerjik olarak çalışırlar ve insülin benzeri etki gösterirler. MI, glukozun hücre içine girmesini sağlarken, DCI glukozun hücre içinde glikojen olarak depolanmasını sağlar. (*Huang LC, et al. *Endocrinology*, 1993; 132(2):652-657 ; *Ortmeyer HK, et al. *Endocrinology*, 1993; 132(2): 646-651) MI ve DCI'nın serumdaki fizyolojik oranı ise sırasıyla 40'a 1'dir. (*Nordio M. Et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019; 23: 5512-5521)

İnsülin duyarlılığı bozulmuş ve PKOS'lu bireylerde, MI ve DCI düzeylerinde azalma gözlenmiştir. İnsülin direnci olan dokularda MI'nın DCI'ya dönüşümü yetersizdir. Bu nedenle özellikle insülin direncinin derecesi ve vücut kitle indeksi daha yüksek olan hastalarda MI tedavisine DCI eklenmesi önerilmektedir. (*Genazzani, *Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. Gynecol Endocrinol.* 2014;30(6):438-43. *Unfer V, Porcaro G. *Updates on the myo-inositol plus d-chiroinositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7:623-31) Test edilen farklı oranlar arasında yapılan çalışmalar, sırasıyla 40'a 1 oranındaki MI ve DCI'nın aşırı kilolu veya obez PKOS'lu kadınlarda metabolik ve endokrinolojik sonuçlar açısından en uygun yaklaşım olduğunu göstermiştir. (Benelli, E.; Del Ghianda,

S.; Di Cosmo, C.; Tonacchera, M. A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int. J. Endocrinol.* **2016**, 3204083).

İnositolün PKOS tedavisinde farklı yollarla ile insülin, insülin direnci, androjenler, LH, LH/FSH oranı, antimüllerian hormonu etkilediği gösterilmiştir. Her biri 12-24 hafta süren, 355 polikistik over sendromlu hastanın katıldığı 6 çalışmanın meta-analizinde, MI, açlık insülini HOMA indeksi, androstenedion ve vücut kitle indeksinde metformine benzer oranlarda azalma sağlamıştır. Bunların yanısıra MI'nın metformine kıyasla anlamlı olarak daha güvenilir olduğu bulunmuştur. (*Facchinetti F. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):198-206) Randomize kontrollü 10 çalışmanın değerlendirildiği başka bir meta-analizde ise, PKOS'lu ve oligomenore veya amenore olduğu bilinen kadınlarda, plaseboya göre inositolün adet döngüsü sıklığını 6 kat artırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada PKOS'lu anovuluar kadınlarda, plasebo ile kıyaslandığında androjen seviyelerinde anlamlı azalma, SHBG'de ise anlamlı artış saptanmıştır. (*Pundir J. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*, 2018;125(3):299-308)

Miyo-inositol (MI), oosit matürasyonunda önemli bir rol almaktadır. MI'daki azalma oosit gelişimini bozar. Yapılan çalışmalar, iyi kalitedeki oositlerin, yüksek MI konsantrasyonuna sahip foliküller içinde geliştiğini; iyi kalite embriyo gelişiminin de, yüksek MI konsantrasyonun sahip foliküllerden elde edilen oositlerle sağlandığını göstermiştir. PKOS ve non-PKOS hastalarda önceden MI verilmesinin -ovulasyon indüksiyonu esnasında daha az FSH ihtiyacı, menstrüel döngü sayısında artış, daha iyi oosit ve embriyo kalitesi gibi- birçok IVF parametresinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür. (*Ciotta L, et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:509-14. *Bevilacqua A. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology - assisted reproduction technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:72-6.)

Sonuç olarak, günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar, inositollerin PKOS'lu hastalarda hem metabolik (*insülin duyarlılığı ve hormonal etkiler gibi*) hem de over fonksiyonları (*adet görme sıklığı, oosit maturasyonu, iyi kalitede embriyo gelişimi gibi*) üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bu özellikleri ile inositoller, PKOS tedavisinde yer alabilecek önemli moleküller arasındadır.

REFERANSLAR

1. Azziz, R. and E.Y. Adashi, *Stein and Leventhal: 80 years on*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(2): p. 247.e1-247.e11.
2. Teede, H., A. Deeks, and L. Moran, *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan*. BMC Med, 2010. **8**: p. 41.
3. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.
4. Homburg, R., *Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(5): p. 773-88.
5. Costello, M.F., et al., *The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012. **52**(4): p. 400-3.
6. Walls, M.L., et al., *In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes*. Hum Reprod, 2015. **30**(1): p. 88-96.
7. Teede, H.J., et al., *Translation and implementation of the Australian-led PCOS guideline: clinical summary and translation resources from the International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. Med J Aust, 2018. **209**(S7): p. S3-s8.
8. Nybacka, Å., et al., *Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2011. **96**(6): p. 1508-13.
9. Mitwally, M.F. and R.F. Casper, *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate*. Fertil Steril, 2001. **75**(2): p. 305-9.
10. Adashi, E.Y., *Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action--a hypothesis revisited*. Fertil Steril, 1984. **42**(3): p. 331-44.
11. Pritts, E.A., *Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. **22**(4): p. 289-94.
12. Badawy, A., I. Abdel Aal, and M. Abulatta, *Clomiphene citrate or anastrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome? A prospective controlled trial*. Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 860-863.
13. Bayar, U., et al., *Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial*. Fertil Steril, 2006. **86**(5): p. 1447-51.
14. Roy, K.K., et al., *A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome*. J Hum Reprod Sci, 2012. **5**(1): p. 20-5.
15. Legro, R.S., et al., *Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2014. **371**(2): p. 119-29.
16. Costello, M.F., et al., *Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility*. Hum Reprod Open, 2019. **2019**(1): p. hoy021.
17. Abu Hashim, H., T. Shokeir, and A. Badawy, *RETRACTED: Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial*. Fertil Steril, 2010. **94**(4): p. 1405-1409.
18. Wang, R., et al., *Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis*. Bmj, 2017. **356**: p. j138.

19. Velazquez, E.M., et al., *Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy*. *Metabolism*, 1994. **43**(5): p. 647-54.
20. Greenblatt, R.B., et al., *Induction of ovulation with MRL/41. Preliminary report*. *Jama*, 1961. **178**: p. 101-4.
21. Palomba, S., A. Falbo, and F. Zullo, *Management strategies for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome and known clomifene citrate resistance*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009. **21**(6): p. 465-73.
22. Morley, L.C., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **11**(11): p. Cd003053.
23. Tang, T., et al., *Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. Cd003053.
24. Creanga, A.A., et al., *Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2008. **111**(4): p. 959-68.
25. Teede, H.J., et al., *Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline*. *Med J Aust*, 2011. **195**(6): p. S65-112.
26. *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*, 2008. **23**(3): p. 462-77.
27. Weiss, N.S., et al., *Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial*. *Lancet*, 2018. **391**(10122): p. 758-765.
28. Abu Hashim, H., O. Foda, and E. Ghayaty, *Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015. **94**(9): p. 921-30.
29. Hassan, A., N. Shehata, and A. Wahba, *Cost effectiveness of letrozole and purified urinary FSH in treating women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial*. *Hum Fertil (Camb)*, 2017. **20**(1): p. 37-42.
30. Bordewijk, E.M., et al., *Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **1**(1): p. Cd009090.
31. Gjönnaess, H., *Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope*. *Fertil Steril*, 1984. **41**(1): p. 20-5.
32. Flyckt, R.L. and J.M. Goldberg, *Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome*. *Semin Reprod Med*, 2011. **29**(2): p. 138-46.
33. Farquhar, C., J. Brown, and J. Marjoribanks, *Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(6): p. Cd001122.
34. Amer, S.A., et al., *Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*, 2009. **24**(1): p. 219-25.
35. Abu Hashim, H., et al., *Laparoscopic ovarian diathermy after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome: is it worthwhile? A randomized controlled trial*. *Arch Gynecol Obstet*, 2011. **284**(5): p. 1303-9.
36. Abd Elgafor, I., *Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with bilateral ovarian drilling in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian syndrome*. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. **288**(1): p. 119-23.

37. Kahan, S. and G. Winston, *Addressing Obesity in Clinical Gynecology Practice*. Clin Obstet Gynecol, 2018. **61**(1): p. 10-26.
38. Bray, G.A., et al., *Management of obesity*. Lancet, 2016. **387**(10031): p. 1947-56.
39. Pundir, J., et al., *Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS?* Reprod Biomed Online, 2012. **24**(1): p. 6-22.
40. Doldi, N., et al., *Gonadotropin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer*. Gynecol Endocrinol, 2006. **22**(5): p. 235-8.
41. Youssef, M.A., et al., *Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. Cd008046.
42. Chen, Z.J., et al., *Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome*. N Engl J Med, 2016. **375**(6): p. 523-33.
43. Tso, L.O., et al., *Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **2014**(11): p. Cd006105.

3

AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Dr. Güney Gürhan, Doç. Dr. Pınar Özcan

GİRİŞ

İnfertilite, 35 yaş altında 12 ay veya 35 yaş üstünde 6 ay boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanırken, açıklanamayan infertilite ise normal ovulatuvar fonksiyon, normal semen analizi ve en az bir patent fallop tüpü varlığı gibi basit sebepler ile açıklanamayan olguları tanımlamaktadır [1]. Tanımlanabilen herhangi bir sebep yokluğunda, neden çiftlerin gebe kalamadığı ile ilgili çeşitli olasılıklar ortaya sürülmüştür. Bu kadınların bazılarında folikül gelişimi, ovulasyon ve luteal fazda küçük değişiklikler bildirilirken diğer çiftlerde ise erkek partnerin semen analizinde, normal aralığın alt sınırında sperm konsantrasyonu ve motilitesi olduğu saptanmıştır. Bu basit kriterlere göre infertilite değerlendirmesi için başvuran çiftlerin %30-50'sinin açıklanamayan infertilitesi olduğu tahmin edilmektedir [2]. Bunların dışında implantasyon başarısızlığı, minimal servikal faktörler veya sperm ve oosit transportu veya etkileşimi ile ilgili problemler de sorumlu olabilmektedir. Açıklanamayan infertilite vakalarının çoğunluğu muhtemelen her biri tek başına fertilitiyi önemli ölçüde azaltmayan birden çok faktörün (örneğin, 35 yaş üstü, yumurtalık rezervi azalmış kadın partner ve düşük normal semen parametrelerine sahip erkek partner) bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Defektif endometrial reseptivite, blastokistin endometriuma düzgün bir şekilde yapışmasını, invazyonunu ve implantasyonunu engelleyerek bazı açıklanamayan infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında sorumlu olabilir. Her ne kadar tanı konulmamış ve/veya tedavi edilmemiş Çölyak hastalığı, açıklanamayan inferti-

litesi olan kadınlarda daha yaygındır denilse de bunu kanıtlamak için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir [3].

YÖNETİM

Açıklanamayan infertilitenin yönetimi her bir tedavi seçeneğinin etkinliği, güvenliği, maliyeti ve riskleri dikkate alınarak yapıldığı için tipik olarak ampiriktir. Tarihsel olarak tedaviye en ucuz ve en az invaziv olandan başlanarak cevap alınmaması durumunda kademeli olarak diğer yardımcı üreme yöntemlerine geçilecek şekilde devam edilir.

BEKLE GÖR YÖNETİMİ

Bekle gör yönetimi, açıklanamayan infertilite olgularının yönetiminde uzun süre tercih edilen bir yöntem olmuştur ve iyi prognozu olan çiftlerde etkili bir yaklaşım olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Kanada Fertilite ve Androloji Cemiyeti 2019 yılında yayınladığı klavuzunda yaşa ve infertilitenin süresine bağlı olarak iyi prognostik göstergeleri olan kadınlarda bekle gör tedavisinin önerilebileceğine karar vermiştir [4]. (Kanıt düzeyi 1A) ASRM ise 2020 yılında yayınladığı klavuzunda bekle gör tedavisinin açıklanamayan infertilitesi olan hastalar tarafından pek tercih edilmediğini ve gebelik oranlarının düşük olduğunu ancak hastanın yaşının, infertilite süresinin ve toplamda ne kadar çocuk istediğinin tedavi seçeneğini belirleme açısından önemli olduğunu vurgulamıştır [5]. 37 yaşından büyük olan açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda bekle gör tedavisi ile gebe kalma oranının % 1 den az olduğu gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda fertilite için iyi prognostik özellikler taşıyan hastalarda (örneğin genç yaş, bilateral tubal patolojinin olmadığı, sperm problemlerinin olmadığı olgular) ya da intermediate prognostik özelliklere sahip olan hastalarda (tedavi olmadan gebe kalma olasılığının %30-40 olduğu olgular) 6 aylık bekle gör yaklaşımının gonadotropin enjeksiyonu+ intrauterine inseminasyonunun birlikte uygulandığı olgulardaki gebelik oranları ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kadın partnerin 32 yaşından küçük olduğu ve oosit tükenmesi ile ilgili acil bir endişesi olmayan açıklanamayan infertil çiftler için bekle gör yöntemi bir seçenek olabilir. Bununla birlikte oosit havuzu 37 yaşının üzerindeki kadınlarda hızlıca azalarak kaçınılmaz bir şekilde ovarian yaşlanma ve tükenmenin major bir fertilite problemi olmasına yol açar. Bu yüzden bu yaş grubundaki kadınlar için bekle gör yöntemi önerilmemektedir.

HASTA KONTROLLÜ YAKLAŞIMLAR

Yaşam tarzı değişiklikleri- Epidemiyolojik araştırmalar, sigara içmenin, anormal vücut kitle indeksinin ve aşırı kafein tüketiminin kadın partnerde ve muhtemelen erkek partnerde de doğurganlığı azalttığını göstermektedir. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftler, sigara kullanımı ile infertilite arasında bir ilişki olabileceği hakkında bilgilendirilmeli ve genel sağlıkları açısından sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Genel sağlık açısından, erkek partnere sağlığını geliştirmesi için yaşam tarzı değişikliklerinden bahsetmek çiftin yaşam tarzlarını değiştirmeye yönelik koordineli çabalarına destek olarak sağlıklarını güçlendirmelerini sağlayabilir [6].

LAPAROSKOPİK CERRAHİ

ASRM 2015 yılında yayınladığı klavuzunda başlangıçta yapılan daha az invaziv testlerde yani HSG ya da pelvik ultrasonda pelvik patoloji lehine herhangi bir bulguya rastlanılmazsa hem infertilitenin sebeplerinin araştırılmasında; hem de açıklanamayan infertilitenin tanısında laparaskopiye gerek yoktur demektedir (üç yıldan daha uzun süre infertil olan ve herhangi bir sebep gösterilemeyen genç hastalarda tanısal laparaskopi önerilmesine rağmen) [7]. Kanada Fertilité ve Androloji Cemiyeti 2019 yılında yayınladığı klavuzunda da açıklanamayan infertiliteye tubal ya da pelvik patoloji eşlik etmiyorsa laparaskopi önermemektedir [4].

İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON

İntrauterin inseminasyon (IUI), açıklanamayan veya hafif erkek faktörü olan infertil çiftler için genellikle birinci basamak tedavi olarak kabul edilir, çünkü IVF' den daha az invaziv ve daha az maliyetlidir. IUI, natural(doğal) siklusta gerçekleştirilebilir veya gebelik şansını artırmak için multifoliküler gelişimi indüklemeyi amaçlayan overyan stimülasyon (OS) ile birleştirilebilir. OS, önemli ölçüde daha yüksek maternal ve neonatal morbiditelerle ilişkili çoğul gebelik riskini arttırdığından, bazı klinisyenler OS'li IUI yerine natural siklus IUI' i tercih ederler. ASRM 2020 yılındaki kılavuzunda açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda, doğal (yani uyarılmamış) sikluslarda IUI tedavisini değerlendiren yedi adet randomize, bir adet maliyet-etkinlik ve altı adet kohort çalışmasını değerlendirmiştir ve sonucunda açıklanamayan infertil olgularda doğal sikluslarda IUI yapmanın önerilemeyeceği kanısına varmıştır çünkü bu yöntem over stimülasyonu ve beraberinde IUI yapmadan daha az efektif iken bekle gör tedavisinden ise daha efektif değildir (Kanıt düzeyi: A, tavsiye gücü: A) [5].

KLOMİFEN SİTRAT VE BERABERİNDE İLİŞKİ

Klomifen sitrat anovulatuvar infertilitenin tedavisinde yaygın şekilde kullanılan bir oral selektif östrojen modülatörüdür. Hipotalamus ve hipofiz düzeyinde östrojenin etkilerini antagonize eden klomifen, hipofiz bezinden FSH ve LH salgılanmasını uyararak birden fazla ovulatuvar folikül gelişmesine sebep olur. Literatürde şimdiye kadar yapılan 4 adet randomize kontrollü çalışma ile 3 adet kapsamlı derlemenin analizinde klomifen sitrat ve plasebo ile klomifen sitrata zaman ayarlı ilişki eklenmesinin ya da klomifen sitrata bekle gör tedavisi eklemenin gebelik oranları açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını göstermiştir. ASRM de yapılan bu kapsamlı analizlere dayanarak açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda, klomifen sitrata zaman ayarlı ilişki eklenmesinin bekle gör tedavisine göre bir üstünlüğü olmadığını ve önerilmemesi gerektiğini belirtmiştir. (Kanit düzeyi: B, Tavsiye Gücü: Orta) [5].

AROMATAZ İNHİBİTORLERİ VE BERABERİNDE İLİŞKİ

Aromataz inhibitörleri normalde yaygın bir şekilde kadınlarda meme kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Bu grup ilaçlar aromataz enzimini inhibe ederek serum östrojen seviyelerini düşürürler ve sonuçta ortaya çıkan hipooestrojenizm on hipofizden FSH ve LH salınımında artışa sebep olarak foliküler gelişimi uyarır. Aromataz inhibitörlerinin, özellikle de letrozolun genellikle anovulatuvar kadınlarda ovulasyon induksiyonu amacıyla kullanımı FDA tarafından onaylı değildir. Aromataz inhibitörlerine örnek olarak; anastrozol, eksemestan, vorozol, formestan, fadrozol ve infertilite tedavisinde en sık kullanılan letrozole verilebilir. Hayvan çalışmalarında letrozolun gebelik döneminde alınması durumunda dogumsal anomalilere sebep olacağı gösterilse de ovulasyon induksiyonu amacıyla kullanılmasının güvenli olabileceği yönünde kanıtlar vardır [8]. 996 adet açıklanamayan infertilitesi olan hastanın değerlendirildiği yüksek kalitedeki bir randomize kontrollü çalışmada aynı yas aralığındaki tedavi verilmeyen kontrolleri ile karşılaştırıldığında letrozol ile birlikte zaman ayarlı ilişkisinin gebelik sonuçlarının (% 11.1 ve % 7) birbirlerinden farklı olmadığı görülmüştür [9]. Üç adet büyük çalışmanın değerlendirildiği kapsamlı bir derlemede açıklanamayan inferil olgularda tek başına klomen ya da tek başına letrozole kullanılmasının birbirlerine üstünlükleri olmadığı sonucuna varılmıştır [10]. ASRM 2020 yılında yayınladığı klavuzunda açıklanamayan infertil olgularda letrozole zaman ayarlı ilişki eklenmesinin gebelik oranları açısından bekle gör tedavisine göre herhangi bir üstünlüğünün olmadığını belirterek bu tedavi şeklini önermemiştir. (Kanit düzeyi: B, Tavsiye Gücü: Orta) [5].

GONADOTROPINLER VE BERABERİNDE İLİŞKİ

Gonadotropinler olan FSH ve LH ön hipofizden salgılanan polipeptid hormonlardır. Bu hormonlar direkt overler üzerine etki ederek folikuler gelişimi ve hormonal sekresyonu regüle ederler. Gonadotropinler overler üzerinde doz bağımlı etkiye sahiptir, daha yüksek dozlarda (over rezervi düşük değilse) daha fazla folikül gelişimine sebep olurlar. Oral tedavi ajanları olan letrozol veya klomifen ile karşılaştırıldığında gonadotropinler ile hem daha fazla hem de daha büyük folikül gelişimi görülür. Tedaviyi takiben folikül sayısındaki bu artışın, çoğul gebelik riskindeki artışa rağmen gebelik oranlarını arttırması beklenir [11]. ASRM ve Kanada Fertilite ve Androloji Cemiyeti en son yayınladıkları klavuzda elde yeterli düzeyde veri olmadığı için açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda gonadotropinler ile birlikte zaman ayarlı ilişkiyi tedavide önermemektedir. (Kanıt düzeyi:B, Tavsiye Gücü:Orta) [4, 5].

KLOMIFEN SİTRAT VE BERABERİNDE IUI

CC/IUI, iyi klinik gebelik oranı, nispeten düşük çoğul gebelik oranı, oral yoldan alım, izleme ihtiyacının olmaması ve düşük maliyeti nedeniyle genellikle açıklanamayan infertilite için ilk basamak tedavidir. Yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan 900 kadına CC, letrozol veya gonadotropin (tümü IUI ile birlikte) verilmiş ve gebelik oranlarının sırası ile yüzde 28 (CC), 22 (letrozol) ve yüzde 36 (gonadotropin) olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, CC/IguşulIUI ile tedavi edilen kadınlar için çoğul gebelik oranları yüzde 9 ile en düşük olup bunu sırasıyla letrozole(% 13) ve gonadotropin tedavisi (%32) takip etmiştir [12]. Ayeleke RO ve arkadaşları tarafından 2020 yılında Yapılan bir meta-analizde açıklanamayan infertilitesi olan ve doğal yolla gebe kalabilme tahmin skorları düşük olan hastalarda klomifen ile birlikte IUI uygulanmasının natural sıklusta bekle gör tedavisi uygulanan hastalara göre daha yüksek canlı doğum oranları ile birlikte olduğunu göstermişlerdir . (OR 4.48, 95% CI 2.00 to 10.01, 1 RCT, 201 kadın hasta) [13].

Farquar ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında 101 açıklanamayan infertilitesi olan hastaya üç siklus klomifen sitrat ve beraberinde IUI yapmışlardır. Kontrol grubu olarak da 100 adet açıklanamayan infertilitesi olan hastayı (ortalama yaş 34, ortalama infertilite süresi 3.6 yıl) seçerek üç aylık bekle gör tedavisi uygulamışlardır ve sonucunda oral ajan ve IUI uygulanan gruptaki kumulatif gebelik oranının %31, bekle gör grubundaki kumulatif gebelik oranının ise % 9 olduğunu saptamışlardır [14].Hem ASRM hem de Kanada Fertilite ve Androloji

Cemiyeti en son yayınladıkları klavuzda açıklanamayan infertil hastalarda tedavi amacıyla klomifen sitrat ve IUI'nin birlikte uygulanabileceğini önermiştir (Kanıt Düzeyi: A, Tavsiye Gücü: Güçlü) [4]

AROMATAZ İNHİBİTORLERİ VE BERABERİNDE IUI

Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda aromataz inhibitörleri ile ovaryen stimülasyon ve beraberinde IUI yapmak, CC ve IUI birlikteliğine yanıt vermeyen, gonadotropin veya IVF tedavisini kullanmayan ya da kullanmak istemeyen kadınlarda gebelik ile sonuçlanabilir. AI'leri CC ile karşılaştırıldığında benzer klinik gebelik, çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarına sahiptir ve enjekte edilebilir gonadotropin tedavisine göre kullanımları daha kolaydır (oral dozlama, monitorizasyon gerektirmez) ve daha ucuzdur. Aromataz inhibitörleri gonadotropin tedavisi ile karşılaştırıldığında daha düşük gebelik oranları ve daha az çoğul gebelik oranları (belirgin şekilde daha az üçüz gebelik) ile birliktedir. 18 ile 40 yaş aralığında bulunan açıklanamayan infertilitesi olan 900 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada bir grup hastaya ovulasyon indüksiyonu amacıyla AI olarak letrozol verilirken diğer hastalara CC ya da gonadotropin verilmiş (hepsine IUI eklenerek) ve canlı doğum oranlarına bakılmıştır. Canlı doğum oranı letrozole grubunda %19, klomen grubunda %23 ve gonadotropin grubunda ise %32 olarak gözlenmiştir. Çoğul gebelik oranlarına bakıldığında gonadotropin alan grupta %13, letrozole alan grupta %3 ve CC grubunda ise %1 olduğu görülmüştür. Gonadotropin tedavisi alan gruptaki çoğul gebeliklerin %30'unu üçüz gebelikler oluştururken, letrozole ve CC alan grupta hiç üçüz gebelik görülmemiştir. Yine aynı çalışmada endometrial kalınlık ve canlı doğum oranları arasındaki ilişki de araştırılmış ve over stimülasyon ajanları sabit tutularak yapılan analiz sonucunda canlı doğum oranlarının tüm endometrial kalınlık ölçümlerinde görülebileceği (5 mm nin altında bile) belirtilerek ince endometrium varlığında IUI sikluslarının iptal edilmemesi gerektiği özellikle vurgulanmıştır [15]. 2020 yılında yayınlanan bir metaanalizde 26 adet çalışma ve içeriğindeki toplamda 5316 açıklanamayan infertilitesi olan kadın incelenmiştir. Bu meta-analizde devam eden gebelik/canlı doğum oranları açısından gonadotropinler ile CC karşılaştırıldığında RR oranı 1.39 (95% CI 1.09-1.76, orta kanıt düzeyi) iken letrozol ile CC karşılaştırıldığında bu oranın 1.09 (95% CI 0.76-1.57, orta kanıt düzeyi) ve letrozol ile gonadotropin karşılaştırıldığında ise 0.79 (95% CI 0.54-1.15, orta kanıt düzeyi) olduğu gözlenmiştir [16]. Yine 2020 yılında yapılan ve CC+IUI ile AI+IUI' i açıklanamayan infertil hastalarda karşılaştıran bir metanalizde her iki grup arasında total gebelik oranı, siklus başına gebelik oranı, multipl gebelik ve endometrial kalınlık açısın-

dan anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ancak Letrozol grubunda dominant folikülleri iyileştirme olasılığının daha fazla düşük yapma olasılığının ise daha az olduğu görülmüştür. Yine aynı analizde Letrozolün farklı dozlarını karşılaştıran çalışmalarda endometrial kalınlık ve gebelik oranları açısından sonuçların tartışmalı olduğu belirtilmiştir [17]. ASRM 2020 yılında yayınladığı kılavuzunda Letrozol+IUI tedavisi ile CC+IUI tedavisinin hem tekil hem de çoğul gebelik oranları açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını belirterek her iki tedavinin de hem bekle gör tedavisine hem de doğal siklus+IUI tedavilerine üstün olduğunu vurgulamıştır. Sonuç olarak diğer tedavi seçenekleri gebelik ile sonuçlanmıyorsa açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için IUI tedavileri ile birlikte letrozolün alternatif bir rejim olarak düşünülmesi tavsiye edilmektedir. Not olarak, letrozol, açıklanamayan infertilitenin tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır, ancak etkili ve iyi tolere edilen bir seçenek olarak kabul edilir. (Kanıt Gücü: A; Tavsiye Gücü: Güçlü) [5]. Aromataz inhibitörlerinin teratojenik olduğu teorisi geniş çaplı çalışmalarda desteklenememiştir ve bazal konjenital anomali oranı olan %3-4'ten daha fazla değildir.

KLOMİFEN SİTRAT VEYA LETROZOLE GONADOTROPİN EKLEYEREK İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI)YAPMAK (DÜŞÜK DOZ YA DA KONVANSİYONEL DOZ)

2006, 2010 ve 2012 yıllarında yapılmış olan 3 adet iyi kalitede kontrollü çalışmada klomifen+ düşük doz gonadotropin tedavisine IUI eklenen gruplar, letrozol+gonadotropin ve IUI eklenen gruplar ile karşılaştırılmış ve fekdite oranları açısından arada anlamlı bir farklılık görülmemiştir [18]. 2018 yılında yapılan orta kalitedeki randomize kontrollü bir çalışmada; IUI ile klomifen, IUI ile düşük doz FSH veya IUI ile klomifen ve ardına aynı siklusta düşük doz FSH eklenerek yapılan (sırasıyla %8, 3, %12, 1 ve %13, 6) yardımcı üreme tedavilerinde canlı doğum sonuçları açısından aralarında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (sırasıyla %8,3, %12,1 ve %13,6 , $p < 005$) [19]. Her ne kadar hasta sayıları az ve daha fazla sayıda yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekse de, 2019 yılında yayınlanan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada letrozol step up protokol ve beraberinde IUI yapılan 28 hasta ile letrozole ve beraberinde gonadotropin+IUI eklenen 30 hasta gebelik oranları açısından karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p = 0.707$) [20]. Dolayısı ile literatürde şimdiye kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde bekle gör tedavisi ile kıyaslandığında klomifen sitrata gonadotropin ve IUI eklemek daha yüksek gebelik oranları ile birlik-

te iken aynı zamanda daha fazla çoğul gebelik oranları ile de birliktedir. Klomifen sitrata ve letrozole ayrı ayrı gonadotropin ve IUI eklemenin ise klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak klomifen sitrat veya letrozole konvansiyonel doz gonadotropin ve IUI eklemek hem birbirlerine farklılıkları olmadığından hem de artmış çoğul gebelik riski ile birlikte olduğundan dolayı önerilmemektedir. (Kanıt düzeyi: B, Tavsiye Gücü: Orta) [5]

Düşük Doz Gonadotropinler ile İntrauterin İnseminasyon (IUI)

Düşük doz gonadotropinli IUI (günlük <150 IU), çoğul gebelik ve OHSS riskini azaltmak için geleneksel doz gonadotropinlerle IUI'ye alternatif olarak önerilmiştir. Çoğul gebelik açısından yapılan çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde arada fark olmadığını söyleyen çalışmaların sayısı az farkla da olsa öndedir [18]. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların kapsamlı değerlendirmesini yapan bir metaanalizde açıklanamayan infertilitesi olan ve bekle gör yöntemi uygulanan olgular ile düşük doz gonadotropin+IUI uygulananlar karşılaştırılmış ve gebelik oranları açısından aralarında herhangi bir farklılık görülmemiştir. Aynı metaanaliz içinde değerlendirilen başka bir randomize kontrollü çalışmada ise doğal siklus IUI yapılan açıklanamayan infertilitesi olan olgular ile düşük doz gonadotropin+IUI yapılan açıklanamayan infertilitesi olan olgular karşılaştırılmış ve gebelik oranları açısından aralarında herhangi bir farklılığa rastlanılamamıştır. Yapılan farklı iki çalışmada da düşük doz gonadotropin uygulanan açıklanamayan infertilitesi olan bir grup hastaya zaman ayarlı ilişki önerilmiş ve düşük doz gonadotropin ve IUI uygulanan açıklanamayan infertilitesi olan hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Birinci çalışmada gebelik oranları zaman ayarlı ilişki önerilen grupta yüksek çıkarken ikinci çalışmada arada herhangi bir farklılık görülmemiştir [21]. Sonuç olarak açıklanamayan infertilite tedavisinde IUI ile düşük doz gonadotropinlerin kullanılması tavsiye edilmez, çünkü daha karmaşık, pahalı ve aynı zamanda ovarian stimülasyon ve beraberinde IUI uygulanan olgulardan daha etkin değildir. (Kanıt Gücü: B; Öneri Gücü: Orta) [5].

KONVANSİYONEL DOZ GONADOTROPİNLER İLE İNTRAUTERİN İNSEMINASYON

Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda konvansiyonel doz gonadotropinler (> 150 IU) ve beraberinde IUI uygulama ile ilgili şimdiye kadar yapılan yayın-

lar genel olarak incelendiğinde IUI+klomifen sitrat veya IUI+letrozole göre daha yüksek bir gebelik oranı ile ilişkili olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Çoğu çalışmada konvansiyonel doz gonadotropinler ve beraberinde IUI uygulamak, oral ajanlarla ovarian stimulus ve beraberinde IUI yapmaya göre daha fazla gebelik oranları ile ilişkilendirilse de beraberinde çoğul gebelik oranlarını da arttırdığı için önerilmemektedir [22].

İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN ZAMANLAMASI, TEKNİĞİ VE BAŞARISI

Ovarian stimülasyon ile birlikte ya da tek başına uygulanan intrauterin inseminasyon(IUI) açıklanamayan infertilitenin önemli bir tedavi bileşenidir. Bununla birlikte aşılamanın zamanlaması ile siklus başına yapılacak aşılamanın sayısını belirleyebilecek en etkili yöntemin ne olması gerektiği ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir [23]. 2020 yılında yapılan geniş ölçekli bir çalışmada ovarian stimülasyon ve beraberinde IUI yapılan hastalarda, IUI in karakteristik özellikleri ile canlı doğum oranları arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuçta eğer hasta sadece IUI sırasında rahatsızlık bildirmişse bu durumun canlı doğum oranlarına negatif etki edebileceği belirtilmiştir. IUI performansını etkileyebilecek diğer karakteristik özelliklerden olan hCG sonrası IUI zamanlaması, LH monitorizasyonu, birden fazla IUI uygulanması, IUI sırasında ultrason ile monitorizasyon yapma ve IUI kataterinin sert ya da yumuşak olmasının gebelik başarısına etki etmediği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra aynı çalışmada sperm hazırlama tekniğinin de canlı doğum oranına etki etmediği belirtilmiştir. Bu bulgular hem hastalara hem de doktorlara ultrason eşliğinde IUI yapma, hCG sonrası IUI zamanlamasında sapma ya da IUI yaparken kanama olması gibi durumlarda endişe etmeye gerek olmadığını söylemektedir [24]. Özcan P ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif, ancak hasta sayısının fazla olduğu başka bir çalışmada da over stimülasyonu ve beraberinde yapılacak olan IUI'dan fayda görecektir hasta grubu tanımlanmıştır. Bu çalışmaya göre özellikle progresif motil sperm sayısı 1×10^6 dan büyük olan ve normal morfolojisi de en az %5 olan olguların gebelik şansının daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada eğer hasta primer ve/veya açıklanamayan infertil ise, infertilite süresi kısa, over rezervi normal ise hastanın over stimülasyonu ve beraberinde uygulanacak olan IUI'dan göreceği faydanın daha fazla olacağı belirtilmiştir [25]. Farklı bir yöntem olan endometriuma travma yaratarak implantasyon başarısını artırma tekniği yani endometrial çizme işlemi (ESI) her ne kadar tartışmalı da olsa bilindiği üzere genellikle IVF'de uygulanmaktadır. IUI da

uygulanabilirliği ile ilgili literatürde şimdiye kadar yapılmış olan 8 adet randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği 1871 IUI siklusunu içeren kapsamlı bir metaanalizde canlı gebelik oranlarını arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte, esnek bir aspirasyon kateteri ile aynı IUI döngüsünün foliküler fazı (siklusun 6-8.gunlerinde) sırasında bir kez ESI yapılmasının gebelik oranlarını arttırabileceğine yönelik kanıtlar umut verici görünmektedir [26].

İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF)

Son yirmi yılda IVF teknolojisinde görülen sürekli gelişmeler nedeniyle IVF, her ne kadar tüm infertilite nedenleri içinde en etkin tedavi yöntemi haline gelse de diğer tedavi yöntemlerine göre hem daha invaziv hem de daha pahalıdır. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda oral ajanlarla OS-IUI genellikle ilk basamak tedavi şekli olarak kabul edilir ve eğer bu yöntemler birkaç denemeden sonra başarısız olursa bunu IVF takip eder. Bununla birlikte, IVF ile hızlandırılmış tedavi, hamileliğe ulaşmak için gereken toplam süreyi kısaltarak hastaların duygusal ve fiziksel yükünü azaltabilir. Pandian Z.ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları kapsamlı bir derlemede, açıklanamayan infertilitesi olan olgularda, IVF in etkinliğini ve güvenliğini bekle gör tedavisi, tek başına IUI, IUI+gonadotropin, IUI+klomifen veya IUI+letrozol tedavileri ile gebelik sonuçları açısından karşılaştırmışlardır. IVF ile bekle gör tedavisinin karşılaştırıldığı iki adet randomize kontrollü çalışmanın sonucuna göre canlı doğum oranları IVF grubunda daha yüksek bulunmuştur. (OR 2.2, 95%2.56-189.37). IVF ile sadece natural siklus IUI yapılan, açıklanamayan infertil hasta gruplarını karşılaştıran toplam 156 hastayı içeren 2 adet randomize kontrollü çalışmada IVF uygulanan grupta canlı gebelik oranları daha fazla bulunmuştur. (OR 2.47, 95% güven aralığı, 1.19 to 5.12). Çoğul gebelik oranları açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. (OR 1.03, 95% CI 0.04- 27.29) IVF ile Gonadotropin+IUI(3 adet RCT), CC+IUI(1 adet RCT) ve Letrozol+IUI(RCT yok) i karşılaştıran toplam 4 adet çalışmanın sonucunda, IVF ve IUI+gonadotropin grubunda canlı doğum oranları açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (OR 1.27, 95 % güven aralığı 0.94-1.73, 3 adet RCTs, 745 kadın, orta derecede kanıt düzeyi). Öncesinde CC+IUI tedavisi alan hasta grubu IVF yönlendirildiğinde, IUI+gonadotropin tedavisi alan gruba göre daha yüksek canlı doğum oranları olduğu bildirilmiştir. (OR 3.90, 95 % güven aralığı, 2.32-6.57, 1 adet RCT, 280 hasta, orta kanıt düzeyi) [27]. Reindollar ve arkadaşları tarafından yapılan FASTT çalışmasında da hastalar konvansiyonel tedavi

uygulanan (3xCC/IUI- 3xFSH/IUI- 6xIVF, n:247) grup ile hızlı tedavi (3xCC/IUI- 6xIVF, n:256) uygulanan grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda hızlı yaklaşım uygulanan grupta gebeliğe ulaşma süresinin daha kısa (8 ay vs 11 ay), gebelik başına maliyetin daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun dışında hızlı yaklaşımın uygulandığı grupta daha az tedavi siklusu ile hastaların gebeliğe ulaştıkları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada CC/IUI, FSH/IUI ve IVF için siklus başına gebelik oranları sırasıyla % 7.6, % 9.8 ve % 30.7 olarak bildirilmiştir [28]. Hızlı bir şekilde hastaları IVF'e göndermenin daha yüksek gebelik oranları ile birlikte olduğu gerçeğinden hareketle TK Fat ve arkadaşlarının yaptığı iNES çalışmasında IUI yerine direk IVF ile tedavi edildiğinde daha yüksek gebelik şansına sahip çiftlerin olup olmadığı sorusuna cevap aranmıştır. Bunun için 18 ile 38 yaş aralığında olan ve Hunault skoru 30'dan az açıklanamayan infertilitesi olan hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba(n:201) sadece IVF diğer gruba(n:207) ise CC ya da FSH ve beraberinde IUI tedavisi yapılmıştır ve sonuçta yaş, kafkas ırkı, sigara içme, BMI, TMC (Total motil sperm sayısı), Hunault skoru, infertilitenin tipi ya da süresi gibi faktörlerden hiçbirisi IUI yerine IVF'i ilk seçenek olarak seçmeye yarayacak bir belirteç olamamıştır [29].

ASRM 2020 yılında yayınladığı en son klavuzunda 38 yaşının altında açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda ilk seçenek olarak IVF tercih etmenin 6 aylık bekle gör tedavisine ya da kısıtlı bir süre için ovarian stimülasyon ile birlikte IUI yapmaya üstün olmadığını belirtmiştir. Ancak yukarıdaki klavuzda yer alan mevcut çalışmalarda IVF başarı oranlarının normale göre düşük olduğunu da belirtmişlerdir. Aynı klavuzda, 38 yaşından büyük açıklanamayan infertil olgularda IVF'in, oral ajanlarla ya da gonadotropinler ile IUI yapmaya göre daha hızlı ve yüksek gebelik oranları ile birlikte olduğuna dair güçlü kanıtlar olduğunu vurgulamışlardır. 40 yaşının altında olan açıklanamayan infertil olgularda ise CC+IUI tedavisine cevap vermeyen ve hızlıca IVF'e geçilen olgularda, gonadotropin+IUI tedavisi ile kıyaslandığında hem gebeliğe ulaşma süresinin daha kısa olduğu hem de gebelik elde edebilmek amacıyla yapılan harcamanın daha hesaplı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Açıklanamayan infertil olgularda konvansiyonel IVF ile ICSI yöntemi, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir farklılık olmadığı belirtilmiştir ancak ICSI'de konvansiyonel IVF'e göre daha yüksek fertilizasyon oranları ile daha düşük komplet fertilizasyon başarısızlığı olduğu da aynı klavuzda belirtilmiştir. Sonuç olarak açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda öncelikle 3 ya da 4 siklus over stimülasyonu+IUI denenmeli ve eğer gebelik elde edilemezse IUI+gonadotropine geçilmeden direk IVF denenmelidir. (Kanıt Gücü: B; Öneri Gücü: Orta)[4, 5]

REFERANSLAR

1. Mol BW, Tjon-Kon-Fat R, Kamphuis E, et al. Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Nov;53:20-29.
2. McLernon DJ, Lee AJ, Maheshwari A, et al. Predicting the chances of having a baby with or without treatment at different time points in couples with unexplained subfertility. *Hum Reprod.* 2019 Jun 4;34(6):1126-1138.
3. Glimberg I, Haggård L, Lebwohl B, et al. The prevalence of celiac disease in women with infertility-A systematic review with meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2021 Apr;20(2):224-233.
4. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019 Oct;39(4):633-640.
5. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020 Feb;113(2):305-322.
6. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2022 Jan;117(1):53-63.
7. Medicine PCotASfR. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and sterility.* 2015;103(6):e44-e50.
8. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One.* 2014;9(10):e108219.
9. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, et al. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):187-91.
10. Liu A, Zheng C, Lang J, et al. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 May;40(5):1205-16.
11. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Assessment of multiple intrauterine gestations from ovarian stimulation (AMIGOS) trial: baseline characteristics. *Fertil Steril.* 2015 Apr;103(4):962-973.e4.
12. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1230-40.
13. Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 3;3(3):Cd001838.
14. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018 Feb 3;391(10119):441-450.
15. Quaas AM, Gavrizi SZ, Peck JD, et al. Endometrial thickness after ovarian stimulation with gonadotropin, clomiphene, or letrozole for unexplained infertility, and association with treatment outcomes. *Fertil Steril.* 2021 Jan;115(1):213-220.
16. Danhof NA, Wang R, van Wely M, et al. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Jan 1;26(1):1-15.
17. Qin F, Zhou Y, Huan L, et al. Comparison of clomiphene and letrozole for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 31;99(31):e21006.
18. Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 5;9(9):Cd012692.
19. Ayaz R, Aşoğlu MR, Ayas S. Use of clomiphene citrate alone, urinary follicle-stimulating hormone alone, or both combined sequentially in patients with unexplained subfertility undergoing intrauterine insemination: A randomized trial. *Turk J Obstet Gynecol.* 2018 Dec;15(4):243-248.

20. Kaur J, Suri V, Gainer S, et al. Prospective randomized trial comparing efficacy of letrozole step-up protocol with letrozole plus gonadotropins for controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination in patients with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Dec;300(6):1767-1771.
21. Zolton JR, Lindner PG, Terry N, et al. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020 Feb;113(2):417-425.e1.
22. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1566-1574.e1.
23. van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, et al. Is IUI with ovarian stimulation effective in couples with unexplained subfertility? *Hum Reprod*. 2019 Jan 1;34(1):84-91.
24. Hansen KR, Peck JD, Coward RM, et al. Intrauterine insemination performance characteristics and post-processing total motile sperm count in relation to live birth for couples with unexplained infertility in a randomised, multicentre clinical trial. *Hum Reprod*. 2020 Jun 1;35(6):1296-1305.
25. Ozcan P, Takmaz T. Identification of predictive factors for the probability of pregnancy following ovulation stimulation-intra-uterine insemination cycles in terms of female and male. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Mar;47(3):893-899.
26. Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2018 Jan;109(1):84-96.e4.
27. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 19;2015(11):Cd003357.
28. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):888-99.
29. Tjon-Kon-Fat RL, Tajik P, Zafarmand MH, et al. IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Hum Reprod*. 2017 May 1;32(5):1028-1032.

4

İNTRA UTERİN İNSEMİNASYON HASTA SEÇİMİ, PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE KLİNİK UYGULANMASI

Prof. Dr. Cem FİÇICIOĞLU, Op. Dr. Sabri Berkem ÖKTEN

Fertilizasyon alanındaki hareketli sperm sayısını ve döllenmeye aday oosit sayısını arttırarak gebelik şansını arttırma hipotezine dayanan intrauterin inseminasyon (IUI), önceden hazırlanmış sperm ovulasyona yakın dönemde uterin kaviteye verilmesi olarak tanımlanabilir.

IUI'nin etkin bir fertilitte tedavisi olarak kullanılmasına karşı ileri sürülen nedenler;

- ✓ IVF'e kıyasla başarı oranının düşük olması,
- ✓ etkinliğinin yeterli düzeyde kanıtlanamamış olması
- ✓ ve artan çoğul gebelik riskidir (1).

Öte yandan IUI;

- ✓ maliyeti düşük,
- ✓ kolay uygulanabilen bir tedavi yöntemidir.

Intrauterin inseminasyonun endikasyonları:

- ❖ Açıklanamayan infertilite
- ❖ Servikal faktör
- ❖ Hafif-orta erkek faktörü
- ❖ Evre I ve II endometriozis
- ❖ Ejakulatuar disfonksiyon, seksüel disfonksiyon, impotans
- ❖ Ciddi vajinismus
- ❖ HIV gibi viral enfeksiyonlarda bulaş riskini azaltmak

- ***İntrauterin inseminasyon; genel olarak 40 yaş altı, sperm parametreleri normal olan ve en az bir fallop tüpü patent olan çiftler için uygun bir yöntemdir.***

2013 yılında yayınlanan NICE klavuzunda IUI; sadece fiziksel ya da psikoseksüel problemler nedeniyle vaginal ilişkiye giremeyen çiftlerde, donör sperm kullanımında, HIV pozitif erkek partnerde sperm yıkanması gereksinimi gibi spesifik endikasyon varlığında ve aynı seks partneri olan çiftlerde bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Öte yandan, çiftler düzenli korunmasız ilişkide bulunuyorlarsa; açıklanmayan infertilite, erkek faktörü ya da hafif endometriozis endikasyonları ile hastalara IUI önerilmemesi gerektiği bildirilmiştir (2-4).

Ancak, 2013 NICE klavuzu yayınlandıktan sonra yapılan araştırmalar pratik uygulamada belirsizliğin devam ettiğini ve az sayıda kliniğin IUI siklusu sayılarını anlamlı olarak azalttığını göstermektedir (5,6). 2018 yılında yayınlanan TUI çalışmasında; açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda 3 siklus ovarian stimülasyon ile IUI yapılmasının, 3 siklus izleme göre kümülatif canlı doğum oranlarını 3 kat arttırdığı saptanmıştır (7). Bu sonuçlar; en az 2 yıldır açıklanamayan infertilitesi olan çiftlere birinci basamak tedavi olarak IUI değil IVF uygulanmasını öneren NICE rehberinin tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

IUI başarı oranı endikasyon türüne göre değişiklik gösterebilmektedir (8, 9). ESHRE verilerine göre IUI sonrası canlı doğum oranı % 8.9'dur (10). Ovülasyon indüksiyonu ile yapılan IUI'da siklus başına başarı oranı % 11-16.4 arasında bildirilmiştir (11-15).

Erkek infertilitesi ve IUI

- ✓ IUI endikasyonu olarak erkek infertilitesi tartışmalı konulardan biridir.
- ✓ Erkek fertilitesi açısından bakıldığı zaman gebelik şansını belirleyen en önemli faktör progresif motil sperm sayısıdır.
- ✓ British Fertility Society (BFS) rehberine göre IUI için gereken minimum total motil sperm sayısı (TMSS) 5 milyon olarak belirlenmiştir (16,17).
- ***Bu sonuçlar, erkek infertilitesinde intrauterin inseminasyonun yeri konusunda görüş bildirmek için kanıtların yetersiz olduğunu göstermektedir.***

Açıklanamayan infertilite ve IUI

2018'de yayınlanan TUI çalışmasında; açıklanamayan infertilite hastaları ovülasyon indüksiyonu ile IUI ve izlem grubu olarak randomize edilmiş ve kümülatif canlı doğum oranları açısından karşılaştırılmıştır (7,18). Çalışma sonucunda; ovülasyon indüksiyonu ile IUI yapılan grupta kümülatif canlı doğum oranı % 31

iken izlem grubunda % 9 olarak saptanmış olup, ovulasyon indüksiyonu ile yapılan IUI'nın açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir.

- ✓ *Pratik açıdan bakıldığında açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde 2 yıl beklenmesi eğer hastanın yaşı genç, over rezervi iyi ise önerilmesi uygundur.*

Ancak bir çok çift acele ettiği için aktif tedavi arzusu içindedir, bu grup hastalarda oral ovulasyon indüksiyon ajanlarının kullanımının aktif tedavide tek başına yeri yoktur. Aktif tedavide seçenek stimule IUI veya IVF olacaktır.

- ***İnfertilite süresi kısa <4 yıl, kadın yaşı 35 yaş, over rezervi iyi ise IUI denebilir. 2 kez başarılı bir IUI sonucu gebelik elde edemezsek IVF tedavisine geçiş yapmak faydalı olacaktır.***

IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonu

Van Rumste ve ark.; bir dominant follükül ile kıyaslandığında, 2, 3 ve 4 dominant follükülün gebelik oranlarını sırasıyla % 5, % 8 ve % 8 arttırdığını göstermiştir (19). Cohlen ve ark.'nın randomize kontrollü çalışmasında, TMSS 10 milyon altında olan çiftlerde ovulasyon indüksiyonunun gebelik sonuçlarına faydası olmadığı bildirilmiştir (20).

- ***Açıklanamayan infertil çiftlerde ise doğal siklusta IUI yapılmasının gebeliğe katkı sağlamadığı, ovulasyon indüksiyonunun ise gebelik oranlarını anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir. Ancak, iyi prognozlu çiftlerde en az 6 ay izlemin ilk basamak tedavi seçeneği olması gerektiği vurgulanmıştır (18).***

Açıklanamayan infertil çiftlerde kadında zaten ovulasyon spotan olarak vardır ama gebe kalamazlar. Bu kadınlarda 2-3 folikül elde etmek amacıyla yapılan multifolliküler gelişim sağlanan indüksiyondan, çoğul gebelik açısından korkulmaması gerektiği savunulur çünkü zaten bu kadınlar tek yumurtlama ile gebe kalamadıkları için biz bu tedaviyi yapıyoruz. Dolayısıyla 2-3 yumurta geliştirdiğimizde bu kadınların her yumurta ile gebe kalıp üçüz gebelik oluşturmaları kuvvetle beklenen bir sonuç değildir. Bunun sadece açıklanamayan infertilitesi olanlar için ileri sürülen bir teori olduğunu hatırlatmakta fayda var. Diğer nedenlerle yapılan stimülasyonlara dikkat gerekir. Günümüzde çoğul gebeliklerin çoğu stimule IUI gebelikleridir.

- ***IUI sikluslarında ovulasyon indüksiyonu yöntemleri karşılaştırıldığında gonadotropinlerin anti-östrojenlerden daha yüksek gebelik oranı sağladığı saptanmıştır (21, 22)***

- *Açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü için IVF'in birinci basamak tedavi seçeneği olarak uygun bir alternatif olmayabileceği sonucuna varılmıştır, (23, 24)*

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu

- ✓ Oral ajanlara gonadotropin eklenerek yapılan tedaviler de pratikte uygulanmaktadır. 5 gün CC veya letrozol kullanımı sonrası 50-75 IU Gonadotropin kullanımı ile devam edilir. Önde giden follikül 17-18 ulaştığında HCG verilir.
- Gonadotropinler ile ovaryan yanıtı göre doz ayarlaması yapılarak kontrollü ovaryan stimülasyon sağlanır. Bu amaçla farklı protokoller kullanılabilir.
- ✓ Klasik step up protokol:
- ✓ Step down protokol:
- ✓ Kronik düşük doz protokol:
- ✓ Amprik protokol: Siklusun 2-4. günlerinde yapılan muayeneye göre; hastanın yaşı, antral follikül sayısı, vücut kitle indeksi göz önüne alınarak 50-150 IU ile başlanır (25). 2-4 gün arayla E2 ya da USG ile takip edilir. 5-7 gün arasında 10 mm'den büyük follikül gelişimi olmazsa doz 37.5-75 IU arttırılır. Günümüzde sıklıkla kullanılan bir protokoldür.
- ✓ Hastanın FSH eşik değeri bir önceki siklusta öğrenildiğinde "yani cevap verdiği doz", sonraki siklusta o dozda başlanır.
- ✓ Önde giden folliküllerin sayısı kadar arkadan gelen orta büyüklükteki follikül sayısına dikkat etmek gerekir çoğul gebelik ve bilhassa hiperstimulasyon riski onlardan dolayı olur.

GnRH agonist ve antagonistleri

GnRH agonist ya da antagonistlerinin gebelik oranlarına katkı sağlamadığı ancak, çoğul gebelik riskini arttırdığı bildirilmiştir (21). 2014 yılına ait bir metaanalizde ise GnRH antagonist kullanımının PKOS olmayan hasta grubunda gebelik oranlarını arttırabileceği bildirilmiştir (26). Belirli hasta gruplarında maliyet etkinlik analizi yapılarak antagonist kullanımı önerilebilir. Kanıt zayıftır.

Çoğul gebelik riski;

- *Ovaryan stimülasyon ile yapılan IUT'in en önemli iki yan etkisi çoğul gebelikler ve ovaryan hiperstimulasyon sendromudur (OHSS).*

- ✓ ESHRE verilerine göre IUI sikluslarında ikiz gebelik oranı% 9.6, üçüz gebelik oranı ise % 0.5'dir (10).
- ✓ Multifoliküler büyüme, gebelik oranlarını arttırdığı gibi çoğul gebelik riskini de arttırmaktadır.
- ✓ Tek follikül ile karşılaştırıldığında; 2, 3 ya da 4 dominant follikül oluşmasının çoğul gebelik riskini sırasıyla % 6, %14 ve %10 arttırdığı gösterilmiştir (21, 26-28).
- **Stimulasyonda amaç 2-3 dominant follikül elde edilmesi olmalı ve siklus boyunca follikül gelişimi tercihen transvajinal ultrasonografi ile yakın takip edilmelidir. Takipte 3 ya da daha fazla follikül 16 mm ve üzerine ulaşmışsa ve E2 1500 pg/ml'den fazlaysa hCG yapılmamalı ve siklus iptal edilmelidir. Siklus iptaline alternatif olarak folliküller aspire edilebilir ya da IVF'e dönülebilir.**
- Ülkemizde geçerli olan 'ÜYTE Yönetmeliği'ne göre; ovulasyon induksiyonu sonunda 2'den fazla preovulatar follikül gelişen IUI sikluslarında hCG enjeksiyonu yapılmaması, siklusun iptal edilmesi ve hastaya cinsel ilişkide bulunmaması önerilmelidir.

Intrauterin İnseminasyon prosedürü

Semen hazırlığı

- ✓ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) semen hazırlığından önce cinsel perhiz süresinin 2-7 gün olmasını önermiştir (30). Literatürde 2-7 gün cinsel perhizin yüksek semen hacmi ve TMSS ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (31).
- **Ancak güncel bir çalışmada; ilk örnekte 5 milyonun altında TMSS olan hastaların 40 dakika sonra verdikleri örnekte sperm motilitesinin ve morfolojisinin iyileştiği bildirilmiştir (32-34). Özellikle infertil erkeklerde cinsel perhiz süresine bağlı olarak ROS'a maruziyet artarak spermde DNA fragmentasyonuna yol açabilir (35,36). Bu nedenle, kısa perhiz süresi doğal ve stimule IUI sikluslarında gebelik oranlarına pozitif yönde etki gösterecektir (37-41). Tüm bu veriler DSÖ'nün önerisini tartışmaya açmıştır. Mevcut çalışmalar ile perhiz süresinin maksimum 3 gün olması önerilebilir (31.).**
- ✓ Sperm hazırlama metodlarının sistematik değerlendirmesinde en iyi methodu seçmek için randomize kontrollü çalışmalar yetersiz bulunmuştur (42). Ancak, dansite gradient yöntemi ile daha yüksek motil sperm sayısı elde edilebilir (43). Bu nedenle oligo-astenospermisi olan erkeklerde dansite gradient yöntemi

mi tercih edilebilir.

- ✓ IUI için ileri hareketli sperm sayısının ne olması gerektiği konusunda bir uzlaşma yoktur. Genel kabul gören yaklaşım; total motil sperm sayısı alt sınırının 3-10 milyon, yıkama sonrası alt sınırın 1 milyonun üzerinde olması gerektiği yönündedir (44-46).
- ✓ Literatürde insemine edilen sperm sayıları değişken olarak verildiği görülmektedir ve sperm sayısındaki artışın gebelik oranlarını arttırdığını biliyoruz.
- Prognostik kriter olarak insemine edilen sperm sayısının > 5 milyon/ml olmasının uygun olacağı yorumlanabilir.

IUI zamanlaması

- ✓ LH pikinden 24 saat sonra ya da hCG uygulamasını takiben 24-40 saat arasında IUI yapılabilir (47-52).

IUI işlemi

- ✓ Çalışmalarda, ultrasonografi eşliğinde IUI yapılmasının gebelik oranları üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (53; 54). Ancak, internal osu geçmekte zorlanılıyorsa inseminasyon abdominal ultrasonografi rehberliğinde yapılabilir.
- ✓ Tartışmalı bir diğer konu da işlemden sonra yatak istirahatidir. İki randomize kontrollü çalışmanın sonuçları; IUI sonrası 10-15 dk dinlenmenin gebelik oranlarını arttırdığı yönündedir (55; 56). Güncel bir randomize kontrollü çalışmada ise, IUI sonrası hemen mobilizasyon ile 15 dakika istirahat arasında devam eden gebelik, canlı doğum ya da abortus oranları açısından fark olmadığı saptanmıştır (57).

IUI sonrası luteal destek

IUI sikluslarında luteal faz desteğini değerlendiren güncel bir metaanalizde 11 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Gonadotropin ile stimule edilen sikluslarda luteal faz desteği ile canlı doğum oranları hasta başına ve siklus başına anlamlı olarak artmıştır. Koshravi ve ark., luteal faz desteği için oral didrogesteron kullanımının vajinal progesterona benzer gebelik oranları ve daha yüksek hasta memnuniyeti sağladığını bildirmiştir (58). Klomifen sitrat ile stimülasyon yapılan sikluslarda ise klinik gebelik oranları arasında fark saptanmamıştır (59).

IUI sayısı

- ✓ Tüm dünyada 3-6 siklus IUI yapılması kabul gören bir yaklaşımdır. Bu uygulama 2015 yılında yayınlanan IneS çalışması ile de desteklenmiştir (24). Araştırmacılar, açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü olan çiftlere direkt IVF yapılması yerine 6 siklus ovulasyon indüksiyonu ile IUI yapılmasının maliyet-etkinlik açısından daha uygun olduğu bildirilmiştir. Daha fazla sayıda IUI yapılmasının sonuçlarını değerlendiren 2 çalışmada ise gebelik oranlarının ilk 2 ya da 3 siklusta anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (14; 60). Tüm bu veriler en az 3 siklus IUI önerilmesini desteklemektedir. Ancak, maksimum IUI sayısını belirlemek için kanıtlar yetersizdir. Burada hastanın beklentisi ve sabrı da önemlidir.

Bir siklustaki IUI sayısı

- ✓ Erkek faktörü olan hastalarda, aynı siklusta çift IUI yapılmasının gebelik üzerine pozitif etkisi bulunduğu bildirilmiştir (61; 62). Ancak, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde tek ya da çift IUI yapılmasının gebelik sonuçları üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (63).

Kateter seçimi

- ✓ IUI'da kullanılacak kateterler yumuşak ya da sert olabilir, bir Cochrane derlemede kateter seçiminin gebelik oranlarını etkilemediği gösterilmiştir (64).

IUI başarısını etkileyen faktörler

- ✓ Kadın yaşı, IUI tedavisinde klinik gebelik olasılığının en önemli göstergesidir. 40 yaş üstünde IUI başarısında belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir (65), kadın yaşı 35'in üstünde ve erkek yaşı 40'in üstünde ise IUI başarısı yarı yarıya azalabilir (66; 67). Bu etki; 35 yaş üstünde semen volümü, motilitesi, morfolojisindeki düşüş ve oksidatif stresin yol açtığı mitokondrial ve nükleer DNA hasar ile açıklanabilir (68; 69).
- ✓ Hiç bir sperm parametresi gebelik için prediktif değere sahip değildir. Ancak, sperm morfolojisi > % 4 ve toplam insemine edilen progresif motil sperm sayısı >5-10 milyon olmasının gebelik oranlarını pozitif yönde etkilediği bildirilmiştir (70). Dinelli ve ark.'ları; 38 yaş altı, ovulatuvar disfonksiyonu olup over rezervi normal olan, bifoliküler gelişimin sağlandığı ve toplam insemine

edilen progresif motil sperm sayısının 1 milyonun üzerinde olduğu hastalarda gebelik oranlarının yüksek olduğunu bildirmiştir (71).

Maliyet analizi

- ✓ ART tedavilerinin komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda, açıklanamayan infertil hastalara 6 ay izlem önerilmesinin uygun olacağını bildirmiştir (72-75).
- ✓ Veriler; 38 yaş altı, over rezervi normal olan hastalarda 3 siklus gonadotropin ile IUI tedavisinin IVF'ten daha maliyet etkin olduğunu işaret etmektedir (76-78).

Özetle;

- IUI; açıklanamayan infertilite ve hafif erkek faktörü ile başvuran çiftler için başarısı IVF'in altında kalmayan güvenli, ucuz ve kolay bir alternatif olmaya devam etmektedir.
- Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda ovulasyon indüksiyonu ile IUI yapılmadan önce 6 ay izlem uygun bir yaklaşım olabilir.
- Hasta seçimi oldukça önemlidir. IUI uygulama kararı ve sayısı, hastanın yaşı, over rezervi ve infertilite süresi, sperm sayısı dikkate alınarak belirlenmelidir.
- 38 yaş altı, ovuluar disfonksiyonu olup over rezervi normal olan, bifoliküler gelişimin sağlandığı ve toplam insemine edilen progresif motil sperm sayısının 1 milyonun üzerinde olduğu hastalarda gebelik oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir.
- Yıkama öncesi ve sonrası sperm parametreleri için net alt sınırlar belirlemek mevcut veriler ile mümkün değildir.
- Sperm hazırlama yöntemleri arasında tedavi başarısı açısından farklılık saptanmamıştır.
- Stimüle IUI sikluslarında gonadotropinler, klomifen sitrat ve aromataz inhibitörlerine göre daha yüksek başarı sağlar.
- Dominant follikül sayısı gebelik oranlarını pozitif yönde etkilese de, ülkemizdeki yasal düzenlemeler gereği ovulasyon indüksiyonu ile 2 dominant follikül geliştirmek amaçlanır.
- IUI sırasında kullanılan kateterin gebelik sonuçlarına etkisi bulunmamıştır.
- Çift IUI yapılması sadece erkek faktörü olan hastalarda gebelik oranlarını yükseltebilir.
- Gonadotropin ile stimüle edilen sikluslarda luteal faz desteği gebelik oranlarını arttırabilir. Ancak, klomifen sitrat ile stimüle edilen sikluslarda etkinliği gösterilememiştir.

REFERANSLAR

1. Kandavel, Valarmathy, and Ying Cheong. "Does Intrauterine Insemination have a place in modern ART practice?" *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2018).
2. Fertility, N. I. C. E. "Assessment and treatment for people with fertility problems." London: National Institute for Health and Care Excellence (2013).
3. Bhattacharya, S., et al. "Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial." *Bmj* 337 (2008): a716.
4. Reindollar, Richard H., et al. "A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial." *Fertility and sterility* 94.3 (2010): 888-899.
5. Nandi, Anupa, et al. "An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility." *Human Fertility* 18.1 (2015): 48-53.
6. Kim, Dongah, Tim Child, and Cynthia Farquhar. "Intrauterine insemination: a UK survey on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics." *BMJ open* 5.5 (2015): e007588.
7. Farquhar, Cynthia M., et al. "Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial." *The Lancet* 391.10119 (2018): 441-450.
8. Steures, Pieternel, et al. "Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial." *Fertility and sterility* 88.6 (2007): 1692-1696.
9. Besselink, Dagmar E., et al. "Cervical insemination versus intra-uterine insemination of donor sperm for subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2008).
10. Kupka, Markus S., et al. "Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE." *Human reproduction* 29.10 (2014): 2099-2113.
11. Merviel, Philippe, et al. "Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature." *Fertility and sterility* 93.1 (2010): 79-88.
12. Farhi, Jacob, and Raoul Orvieto. "Cumulative clinical pregnancy rates after COH and IUI in subfertile couples." *Gynecological Endocrinology* 26.7 (2010): 500-504.
13. Farhi, Jacob, and Raoul Orvieto. "Cumulative clinical pregnancy rates after COH and IUI in subfertile couples." *Gynecological Endocrinology* 26.7 (2010): 500-504.
14. Aboulghar, Mohamed, et al. "Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials." *Fertility and Sterility* 75.1 (2001): 88-91.
15. Sahakyan, Marine, Bernard L. Harlow, and Mark D. Hornstein. "Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination." *Fertility and sterility* 72.3 (1999).
16. Bendsdorp, Alexandra, et al. "Intra-uterine insemination for male subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2007).
17. Bendsdorp, A. J., et al. "Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compar." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2016).
18. Veltman-Verhulst, Susanne M., et al. "Intra-uterine insemination for unexplained subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2016).
19. van Rumste, Minouche ME, et al. "The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis." *Human reproduction update* 14.6 (2008): 563-570.

20. Cohlen, Bernard J., et al. "Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study." *Human reproduction (Oxford, England)* 13.6 (1998): 1553-1558.
21. Cantineau, Astrid EP, and Ben J. Cohlen. "Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility." *Cochrane database of systematic reviews* 2.
22. Matorras, Roberto, et al. "Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis." *Fertility and sterility* 95.6 (2011): 1937-1942.
23. Nandi, Anupa, et al. "Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial." *Fertility and sterility* 107.6 (2017): 1329-1335.
24. Bendsdorp, Alexandra J., et al. "The INeS study: prevention of multiple pregnancies: a randomised controlled trial comparing IUI COH versus IVF e SET versus MNC IVF in couples with unexplained or mild male subfertility." *BMC women's health* 9.1 (2009): 35.
25. Freiesleben, N. L. C., et al. "Predictors of ovarian response in intrauterine insemination patients and development of a dosage nomogram." *Reproductive biomedicine online* 17.5 (2008): 632-641.
26. Luo, Shan, et al. "Effectiveness of GnRH antagonist in the management of subfertile couples undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: a meta-analysis." *PLoS one* 9.10 (2014): e109133.
27. van Rumste, Minouche ME, et al. "The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis." *Human reproduction update* 14.6 (2008): 563-570.
28. Erdem, Mehmet, et al. "Recombinant FSH increases live birth rates as compared to clomiphene citrate in intrauterine insemination cycles in couples with subfertility: a prospective randomized study." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproduc.*
29. Peeraer, Karen, et al. "Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial." *Human Reproduction* 30.5 (2015): 1079-1088.
30. (2010)., World Health Organization. "WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen."
31. Lemmens, L., et al. "Techniques used for IUI: is it time for a change?." *Human Reproduction* 32.9 (2017): 1835-1845.
32. Bahadur, G., et al. "Semen characteristics in consecutive ejaculates with short abstinence in subfertile males." *Reproductive biomedicine online* 32.3 (2016): 323-328.
33. Noblanc, Anaïs, et al. "Glutathione peroxidases at work on epididymal spermatozoa: an example of the dual effect of reactive oxygen species on mammalian male fertilizing ability." *Journal of andrology* 32.6 (2011): 641-650.
34. Marshburn, Paul B., et al. "Influence of ejaculatory abstinence on seminal total antioxidant capacity and sperm membrane lipid peroxidation." *Fertility and sterility* 102.3 (2014): 705-710.
35. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility.
36. Alkan, İlter, et al. "Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants." *The Journal of urology* 157.1 (1997): 140-143.
37. Gosálvez, Jaime, et al. "Shorter abstinence decreases sperm deoxyribonucleic acid fragmentation in ejaculate." *Fertility and sterility* 96.5 (2011): 1083-1086.
38. Sanchez-Martin P, Sanchez-Martin F, Gonzalez-Martinez M, Gosálvez J.
39. Marshburn, Paul B., et al. "A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates." *Fertility and sterility* 93.1 (2010): 286-288.
40. Jurema, Marcus W., et al. "Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination." *Fertility and sterility* 84.3 (2005): 678-681.

41. Bahadur G, Almassawi O, Ilaheebuccu A, Al-Habib A, Okolo S. Factors.
42. Boomsma, Carolien M., et al. "Semen preparation techniques for intrauterine insemination." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (2007).
43. Morshedi, Mahmood, et al. "Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study." *Fertility and sterility* 79 (2003): 1625-1632.
44. Ombelet, Willem, et al. "Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review." *Reproductive biomedicine online* 28.3 (2014): 300-309.
45. van Weert, Janne-Meije, et al. "Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis." *Fertility and sterility* 82.3 (2004): 612-620.
46. 265-277., ESHRE Capri Workshop Group. "Intrauterine insemination." *Human Reproduction Update* 15.3 (2009):.
47. Cantineau, Astrid EP, et al. "Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (2014).
48. Kyrou, Dimitra, et al. "Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study." *Reproductive biomedicine online* 25.3 (2012): 278-283.
49. Blockeel, C., et al. "Should an intrauterine insemination with donor semen be performed 1 or 2 days after the spontaneous LH rise? A prospective RCT." *Human reproduction* 29.4 (2014): 697-703.
50. Claman, Paul, Valerie Wilkie, and Denise Collins. "Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy." *Fertility and sterility* 82.1 (.
51. AboulGheit, Samah. "Pregnancy rates following three different timings of intrauterine insemination for women with unexplained infertility: A randomised controlled trial." *Middle East Fertility Society Journal* 15.4 (2010): 265-268.
52. Rahman, Syed Monajatur, et al. "Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma." *Archives of gynecology and obstetrics* 284.4 (2011): 1023-1027.
53. Polat, I., et al. "Ultrasound-guided intrauterine insemination versus blind intrauterine insemination: a randomized controlled trial." *Clin Exp Obstet Gynecol* 42 (2015): 657-662.
54. Mubarak, Sarah, Noor Haliza Yusoff, and Tassha Hilda Adnan. "Ultrasound guidance versus the blind method for intrauterine catheter insemination: A randomized controlled trial." *Clinical and experimental reproductive medicine* 46.2 (2019): 87-94.
55. Saleh, Ahmed, et al. "A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination." *Fertility and sterility* 74.3 (2000): 509-511.
56. Custers, Inge M., et al. "Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial." *Bmj* 339 (2009): b4080.
57. Van Rijswijk, J., et al. "Immobilization or mobilization after IUI: an RCT." *Human Reproduction* 32.11 (2017): 2218-2224.
58. Khosravi, Donya, et al. "Comparison of oral dydrogesterone with vaginal progesterone for luteal support in IUI cycles: a randomized clinical trial." *Iranian journal of reproductive medicine* 13.7 (2015): 433.
59. Green, Katherine A., et al. "Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis." *Fertility and sterility* 107.4 (2017): 924-933.
60. Custers, Inge M., et al. "Intrauterine insemination: how many cycles should we perform?." *Human reproduction* 23.4 (2008): 885-888.

61. Cantineau, A. E. P., M. J. Heineman, and B. J. Cohlen. "Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review." *Human reproduction* 18.5 (2003): 941-946.
62. Zavos, Apostolos, et al. "Double versus single homologous intrauterine insemination for male factor infertility: a systematic review and meta-analysis." *Asian journal of andrology* 15.4 (2013): 533.
63. Polyzos, Nikolaos P, et al. "Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials." *Fertility and sterility* 94.4 (2010): 1261-1266.
64. van der Poel, Nicolien, et al. "Soft versus firm catheters for intrauterine insemination." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (2010).
65. Yarde, Felicia, and Frank JM Broekmans. "Factors influencing IUI outcome: female age." *Intra-Uterine Insemination*. CRC Press, 2013. 40-47.
66. Mathieu, C., et al. "Andrology: Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age." *Human reproduction* 10.5 (1995): 1090-1097.
67. Thijssen, Annelies, et al. "Predictive value of different covariates influencing pregnancy rate following intrauterine insemination with homologous semen: a prospective cohort study." *Reproductive biomedicine online* 34.5 (2017): 463-472.
68. Kidd, Sharon A., Brenda Eskenazi, and Andrew J. Wyrobek. "Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature." *Fertility and sterility* 75.2 (2001): 237-248.
69. Desai, Nisarg, et al. "Free radical theory of aging: implications in male infertility." *Urology* 75.1 (2010): 14-19.
70. Lemmens, L., et al. "Semen Section of the Dutch Foundation for Quality Assessment in Medical Laboratories. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination." *Fertil Steril* 105.06.
71. Dinelli, Laka, et al. "Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles." *Fertility and sterility* 101.4 (2014): 994-1000.
72. Van Voorhis, Bradley J., et al. "Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study." *Fertility and Sterility* 67.5 (1997): 830-836.
73. Guzick, David S., et al. "Efficacy of treatment for unexplained infertility." *Fertility and sterility* 70.2 (1998): 207-213.
74. Goverde, Angélique J., et al. "Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis." *The Lancet* 355.9197 (2000): 13-18.
75. Custers, Inge M., et al. "Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment." *Human reproduction* 27.2 (2011): 444-450.
76. Nandi, A., et al. "Controlled ovarian Hyperstimulation (COH) and intrauterine insemination (IUI) vs. In Vitro Fertilisation (IVF) for the first line treatment of unexplained subfertility-a randomised controlled trial." *HUMAN REPRODUCTION*. Vol. 31. GREAT C.
77. Cissen, Maartje, et al. "Assisted reproductive technologies for male subfertility." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2016).
78. Moolenaar, Lobke M., et al. "Cost-effectiveness of assisted conception for male subfertility." *Reproductive biomedicine online* 30.6 (2015): 659-666.

5

KONTROLLÜ OVARIAN HİPERSTİMÜLASYONDA KULLANILAN İLAÇLAR, ORAL OVULASYON İNDÜKSİYONU İLAÇLARI, ÜRİNER VE REKOMBİNANT GONADOTROPİNLER, GNRH ANALOGLARI VE DİĞER YARDIMCI İLAÇLAR, KLASİK PROTOKOLLER

**Op. Dr. Gülin FEYKAN, Prof. Dr. Gülnur ÖZAKŞİT
Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN**

İnfertilite faktörü izole olarak anovulasyon ise, modern ovulasyon indüksiyon stratejileri oldukça etkili olduğundan, bu olgularda gebelik prognozu da genellikle oldukça iyidir. Anovülasyonun nedeni belirlenebildiğinde, tedavi genellikle normal döngü fekunditesini geri kazandırmaktadır. Çoğu anovulatuvar kadında olduğu gibi spesifik bir neden bulunamasa bile, düşük maliyetli ve risksiz ampirik tedaviler genellikle başarı ile sonuçlanmaktadır (1). Overyan stimülasyonda amaç fertilizasyon için hazır durumda olan, matur evreye ulaşmış bir folikülün (monofoliküler) gelişimini sağlamaktır. Bu amaçla birincil olarak endojen gonadotropinleri taklit eden ekzojen, enjekte edilebilen gonadotropin preparatlarını kullanarak gonadotropin reseptörleri aracılığı ile overyan foliküler gelişimi direkt olarak stimüle etmek, ikincil olarak ise endojen gonadotropin üretimini yöneten ve kontrol eden çeşitli oral farmakolojik ajanları kullanılmaktadır.

Kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH), ise overlerden en ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek amacı ile aynı sıklıta çok sayıda follikülün geliştirilmesi tekniğidir. Tanım olarak ovulasyon indüksiyonundan farkı, multipl follikül gelişiminin hedeflenmesidir. Bu folliküllerden elde edilecek oositler, embriyolo-

ji laboratuvarında hastanın eşine ait spermiler ile fertilize edilecek ve geliştirilen embriyolar uterus içerisine yerleştirilecektir. KOH uygulaması, birbirinden farklı özellikler taşıyan, birden fazla protokol ile gerçekleştirilebilir. İdeal bir KOH uygulaması, her hasta için kendi bireysel özellikleri doğrultusunda planlanmalıdır. Tek bir protokole bağlı kalarak tüm hastalara aynı şablon tedaviyi uygulamak mümkün değildir ve başarıyı kısıtlar. Her olgu için en yüksek başarının elde edilebileceği bir KOH protokolü seçilmelidir.

İnfertil çiftlerin yönetiminde rol alan klinisyenler tarafından, infertilite olgularının tedavisinde etkin yöntemlere hakim olunması oldukça önemlidir. Bu bölümde ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü overyan hiperstimülasyon amacıyla kullanılan ilaçların yapısı, etki mekanizması ve klinik uygulamaları gözden geçirilecektir.

Klomifen Sitrat

Klomifen Sitrat (Clomiphene Citrate - CC), yarım yüzyıldan uzun süredir ovulasyonun uyarılması için en yaygın kullanılan ve en çok bilinen ajandır. Kullanımı kolay, yakın takip gerektirmez ve hasta maliyeti düşüktür. Dietilstilbesterol ile yapısal yakınlık gösteren nonsteroidal bir östrojen agonist ve antagonisti olan bu ajan 1956 yılında bulunmuş ancak tedavide amaçlı kullanımını 1961 yılında anovulatuvar infertilitesi olan kadınlarda over işlevi üzerinde uyarıcı etki gösterdiğinin keşfedilmesi ile almıştır (2). Greenblatt ve arkadaşları tarafından MRL/41 olarak adlandırdıkları (2) ve daha sonra klomifen sitrat adını alan bu ilaç 1967 yılında Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından infertilite tedavisi için onaylanmıştır. Gebelik risk kategorisi ise 'X' olarak tanımlanmıştır.

Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik

CC, farklı özelliklere sahip iki farklı izomerin ((trans) En- klomifen ve (cis) Zu-klomifen inaktif karışımından oluşur. Zu-klomifen yapısı daha etkili olsa da ticari ürünlerde %38 oranında bulunurken, En-klomifen %62 oranında bulunur. (3). En-izomeri daha hızlı emilir, yarı ömrü kısadır, daha fazla oranda antiöstrojenik aktiviteye sahiptir ve klomifenin ovulasyon indüksiyon özelliklerinden sorumlu olan izomeridir (4). Zu-izomerinin plazma yoğunluğu daha fazladır, daha östrojeniktir ancak önemli bir klinik etkisi bulunmamaktadır (4). CC östrojen reseptörüne bağlanır ve reseptörde birkaç hafta bağlı kalır. Klomifen sitrat karaciğerde yıkılır ve feçes ile atılır. 14C'lu klomifen sitratın oral dozunun yüzde 50'den

fazlası beş gün sonra atılır, ancak uygulamadan altı hafta sonraya kadar dışkıda işaretli radyoaktivite izleri görülür. Bu gözlem, fetal klomifen maruziyeti hakkında endişeler uyandırsa da, çoğu çalışma konjenital malformasyonların sıklığının artmadığını düşündürmektedir (5).

Klomifen Sitrat Etki Mekanizması

Klomifen sitrat hipotalamus ve hipofizde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanarak endojen östrojenin negatif feed-back etkisini ortadan kaldırır. Östrojenden farklı olarak hücre çekirdeğinde bulunan östrojen reseptörlerine daha uzun süre bağlı kalır ve böylece endojen östrojenin bağlanabileceği reseptör düzeyini de azaltmış olur. Bu etki sonuçta hipotalamustan hipotalamo-hipofizer portal dolaşıma gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) salınımında artışa yol açarak hipofizer gonadotropinleri uyarır. Overe yeterli seviyede gonadotropin uyarısı verilmesi ile foliküler gelişim ve seçilme desteklenmiş olur. CC' nin kesilmesinden kısa bir süre sonra gonadotropin düzeyi kademeli olarak preovulatuvar en düşük seviyelere iner, sadece siklus ortasında tekrar artış olur. Başarılı tedavi sikluslarında bir veya daha fazla dominant follikül gelişir ve bu folliküller östrojen seviyelerinin yükselmesini sağlayarak sonunda midsiklus LH ani artışını ve ovülasyonu tetiklerler (6, 7). Klomifenin etkisini gösterebilmesi için hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın sağlıklı olması ve vücutta makul miktarda endojen östrojenin bulunması gereklidir. Bu nedenle hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks fonksiyonunun bozulduğu hipogonadotropik hipogonadal anovulasyonda kullanılamaz.

Santral etkilerine ek olarak, reproduktif sistemindeki periferik bölgelerde de antiöstrojenik etkiler gösterebilir; ki bu durum, bazı otoritelerce, klomifen tedavisi ile elde edilen ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki farkın nedeni olarak gösterilmiştir (Speroff). Klomifenin endoserviks, endometrium, over, ovum ve embriyo üzerindeki olumsuz etkileri tanımlanmıştır, ancak çoğu kadında bu tür etkilerin önemli klinik sonuçları olduğunu gösteren ikna edici kanıt yoktur.

Klomifen tedavi döngülerinde, doz bağımlı olmakla birlikte, servikal mukus üretiminin kalite ve miktarının azalabileceğine dair kontrollü çalışmalar bulunmakla birlikte, aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (8, 9). Ancak, mevcut literatür ışığında klomifenin servikal mukus üzerine olan etkisinin gebeliği engelleyici niteliği olmadığı düşünülmektedir. Klomifen ile tedavi edilen kadınlarda endometrial morfolojide farklılıklar olduğu bildirilse de, daha güncel çalışmalarda, kadınların büyük çoğunluğunda, preovulatuvar endometrial kalınlığın, spontan sikluslarda gözlenen sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (1, 10, 11). Endometriyal

kalınlaşmada yetersizlik (tepe preovulatar kalınlığı $<5-6$ mm) sergileyen bireyler dışında, klinik önemi ihmal edilebilecek kadar azdır.

Klomifen Sitrat Uygulama Rejimleri ve Tedavi Sonuçları

Aromataz inhibitörlerinin tanıtılmasından ve letrozol ile daha yüksek canlı doğum oranları gösteren büyük randomize kontrollü çalışmalardan önce, klomifen sitrat klinik gözlemler (oligomenore, östrojenik servikal mukus, bir serum esteriol tayini ($>$ yaklaşık 40 pg/ mL) veya bir progestin yüklemesine normal bir menstrüel yanıt (WHO Grup II)) ile belirlendiği üzere normal tiroid fonksiyonu, normal serum prolaktin seviyeleri ve normal endojen östrojen üretimi olan anovulatar infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için en sık tercih edilen ajandır (1).

Geleneksel olarak, overyan stimülasyon için kullanılan klomifen sitrat rejimlerine, spontan oluşan ya da progestin kullanımı sonrası menstruasyonun 2-5. gününde başlanır. İlaça 2. günde başlanması, normal menstrual sikluslardaki fizyolojik olaylara benzer şekildeki bir ovulasyonun daha erken olmasını sağlar. Ovulasyonu sağlamak için gereken CC dozu vücut ağırlığı ile koreledir ancak her kadın için gerekli dozu belirleyebilecek güvenli bir yol bulunmamaktadır. Tedaviye ardışık 5 gün süre ile 50 mg/gün (tek tablet) ile başlanır. Gebeliklerin %50'sinin 50 mg doz ile oluştuğunun gözlenmesi nedeniyle başlangıç dozu genellikle bu şekilde önerilmektedir (12). Bu tedavi ile ovulasyon oluşmaz ise takip eden kanamada doz arttırılır ve 5 gün süreyle 100mg/gün dozunda tedaviye devam edilir. Günlük doz uygulaması günlük 50 mg artışlar ile günde 200 mg'a kadar çıkarılabilir ancak 150 mg/gün klomifen dozuna cevap alınamayan pek çok kadının alternatif veya kombine tedavilere ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (13, 14). Tedavi siklusları sırasında gebelik ve oluşabilecek over kistleri yönünden hasta izlenmelidir. CC ile yapılan ovulasyon indüksiyonu (OI) tedavisi, belirlenen dozda ilaç verildiğinden ve cevap sonradan takip edildiğinden kontrollü bir tedavi değildir. Eğer 5 gün CC kullanımı sonrası IUI yapılmayacak ise adet 10-20.günleri arası gūnaşırı cinsel ilişki önerilir. Ovulasyon tespiti amacıyla 21-24. günler arası kanda progesteron bakılabilir. Progesteron >3 ng/ml üzerinde ise ovulasyon sağlanmıştır. Eğer ovulasyon tespit edilemedi ise CC'nin başarısız olduğu kabul edilir ve bir sonraki siklusta doz en az 50 mg/gün arttırılır. 150mg/gün dozuna rağmen ovulasyon gerçekleşmemiş ise CC'e rezistans kabul edilir ve bir sonraki tedaviye geçilir. CC sonrası intrauterin inseminasyon (IUI) planlanıyorsa uygun zamanın belirlenmesi için ovulasyonun önceden tespit edilmesi gerekir. Bu amaçla adet 10. gününden

sonra sabahları idrarda LH seviyesine bakılabilir. Anovulatuvar kadınlarda klomifen ile indüklenen ovulasyon sikluslarında, LH artışı tipik olarak tedavi bittikten 5-12 gün sonra, en sık olarak klomifen 5-9. günlerde uygulandığında 16 veya 17. siklus günlerinde meydana gelir. İdrarda LH testi pozitif olduktan sonraki gün IUI yapılır. İki kez IUI yapılacak ise LH testinin akşamı 1. IUI, sonraki gün 2. IUI yapılır. CC' li IUI' larda ovulasyon idrarda LH ile takip ediliyorsa ovulasyonun tetiklenmesi için hCG yapılması gerekli değildir. OI ultrasonografi ile takip ediliyorsa âdetin 10. gününden itibaren ultrasonografi ölçümü ile folikül gelişimi monitorize edilir. Dominant folikül çapı 18-20 mm arasında olduğunda hCG (üriner hCG 10.000 ünite (intramuskuler) veya rekombinant hCG 250 makrogram (subkutan) ile tetikleme yapılır.

Klomifen ile indüksiyon, seçilmiş hasta grubunda %70-80 oranında başarıyla sonuçlanmaktadır (15). Yaş ve vücut kütlesi arttıkça yanıt olasılığı azalır. Yine hiperandrojenizm indüksiyon başarısını azaltan faktörlerdendir. İlginçtir ki, amenoreli kadınlarda gebelik olasılığı, oligomenoreli kadınlara göre daha fazladır (15). Burada olası sebep oligomenoreli kadında nadir de olsa ovülasyon olmasına rağmen infertiliteye sebep olan başka faktörlerin tabloya eşlik ediyor olmasıdır (1). Klomifen tedavisine yanıt veren anovulatuvar infertil kadınlar arasında, fekundabilite yaklaşık %15'tir. Başka infertilite faktörü olmayan kadınlarda, fekundabilite, bariyer kontrasepsiyonun kesilmesinden sonra normal fertil çiftlerde ve terapötik donör inseminasyonları uygulanan erkek faktör infertilitesi olanlarda gözlenen ile karşılaştırılabilir şekilde, %22'ye kadar çıkabilir (15). Altı ila dokuz tedavi döngüsü boyunca %70-75 kümülatif gebelik oranları beklenebilir (16). Ancak bundan sonra, fekundabilite önemli ölçüde azalır. Klomifen ile indüklenen 3-6 siklus içinde gebelik elde edilmediğinde, araştırma, henüz değerlendirilmemiş diğer infertilite faktörlerini dışlamak için genişletilmeli veya değerlendirme zaten tamamlanmışsa genel tedavi stratejisi değiştirilmelidir. Tedavinin uzatılması, özellikle 35 yaş üstü kadınlar için uygun değildir (1).

Klomifen Sitrat Tedavisinin Yan Etkileri ve Kullanımını Kısıtlayan Durumlar

Klomifen sitrat genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir ajandır ve yan etkileri hafiftir. Şiddetli yan etkiler görüldüğünde tedaviyi kesmek yeterlidir. En yaygın yan etkiler antiöstrojenik özelliğine bağlı sıcak basması (%10), abdominal gerginlik veya şişkinlik (%5), bulantı ve kusma (%2), memelerde rahatsızlık (%2), bulanık görme, çift görme veya ışığa hassasiyet (%1, 5) ve baş ağrısıdır (%1, 5). Bu etki-

ler çoğunlukla doz bağımlıdır ve geçicidir. Klomifen karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir ve toksisite potansiyeli karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelerde ve anormal uterin kanaması olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hormon bağımlı tümörler, mental retarde hastalar ve tromboflebitli hastalarda da kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Hastalar çoğul gebelik ihtimali yönünden bilgilendirilmelidir. FSH sekresyonunda klomifen kaynaklı gerçekleşen artış geçicidir, bu nedenle normal seçim mekanizmaları, anovulatuvar kadınlarda çoğu tedavi döngüsünde yalnızca tek bir matür folikül elde etmek için çalışır. Bununla birlikte, multifoliküler gelişim nispeten yaygındır ve genel çoğul gebelik riski yaklaşık %7-10 kadardır (17). Klomifen ile indüklenen sikluslarda gebe kalan çoğul gebeliklerin büyük çoğunluğu ikizdir; üçüzler için risk %0, 3-0, 5, dördüzler için %0, 3 ve beşizler için %0, 1'dir (18).

Klomifen tedavisinin konjenital anomali riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur (1). Klomifen tedavisi sonucu oluşan 1.034 gebelik, %14, 2'si düşükle, %0, 5'i dış gebelikle, %0, 1'i molar gebelikle ve % 1, 6'sı ölü doğumla sonuçlanmış ve 935 canlı doğan bebekten 21'inde (%2, 3) malformasyon saptanmıştır (19). Gebeliğin ilk üç ayında istemeden klomifene maruz kalan kadınlarda gebelik sonuçları üzerine yapılan bir çalışmada, teratojenisiteye dair hiçbir kanıt bulunmamıştır (20). Geçmişte, klomifen tedavisinden kaynaklanan gebeliklerde spontan düşük insidansının artabileceğini öne sürülmüş, ancak daha geniş serilerde, tedavisiz gebe kalan gebeliklerdekinden farklı olmayan düşük oranları gözlemlenmiştir (1).

Klomifen ile indüklenen sikluslarda over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) insidansını güvenle belirlemek zordur, çünkü sendromun tanımları çalışmalar arasında geniş çapta çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak, overyan hiperstimülasyonunun hafif semptomları (geçici karın rahatsızlığı, hafif mide bulantısı, kusma, ishal ve karında şişkinlik) görülebilir ve çoğu zaman ekspektan tedavi yeterlidir (1).

Over kanseri insidansı, doğum yapmış kadınlarda ve uzun aralıklarla hormonal kontrasepsiyon kullananlarda azalır, bu da "sürekli ovulasyonun" (tekrarlayan epitel bozulması ve onarımı) over kanseri gelişimine yatkınlık oluşturduğunu ve ovulasyonu indükleyen ilaçlarla tedavinin artabileceğini düşündürmüştür. Bazı çalışmalarda, doğurganlık ilaçlarının kullanımının neoplazi, özellikle borderline over tümörleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (21-23). Sonraki çalışmalar ve meta-analizler, infertilite tedavisi (klomifen veya gonadotropin tedavisi) ile over kanseri riskinin fazla olduğunu doğrulamamıştır, ancak bazı raporlarda infertilitenin kendisi bağımsız bir risk faktörüdür (24-28). Günümüzde, literatürde kümüle olmuş güven verici veriler ışığında, ovulasyonu indükleyen ilaçlar ile overyan, meme veya endometriyal kanser arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır,

ancak öncelikle başarı umudu çok az olduğundan, yine de klomifen ile uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır (1).

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi, sitokrom p450 hemoprotein içeren enzim kompleksi ailesinin mikrozomal bir üyesidir ve kolesterolden steroid hormon üretimi sırasında androjenden östrojen yapımında görev alan hız kısıtlayıcı basamaktır. Aromataz enzim aktivitesi over, beyin, yağ dokusu, karaciğer, meme dokusu gibi normal dokularda ve meme tümörleri gibi patolojik dokularda bulunur. Aromataz inhibitörleri, aromataz enzim sisteminin yarışmalı engelleyicisidir ve androjenlerin östrojenlere dönüşümünü engelleyerek anovulatuvar infertil kadınlardaki ovulasyon indüksiyonu tedavisinde kullanılan antiöstrojenik ilaçlardır. Tedavi sırasında serumdaki östron, östradiol ve östron sülfatı anlamlı olarak azaltır ve baskılama ise 48-72 saat içinde en üst seviyeye çıkar. Aromataz inhibitörleri ilk olarak meme kanserli olgularda kullanılmaya başlanmış ve daha sonra başta infertilite olmak üzere kullanım alanları genişlemiştir. Aminoglutethimide ilk geliştirilen aromataz inhibitörüdür fakat adrenal yetmezlik gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı durdurulmuştur (29). Bu durum tarihsel gelişime göre birinci, ikinci (formestan, fadrazol, rogletimide) ve üçüncü (exemestane, anastrozole, letrazol) kuşak aromataz inhibitörlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Overyan stimülasyonda kullanılan bu grup ilacın gebelik risk kategorisi ise D olarak bildirilmiştir.

Aromataz İnhibitörleri Farmakokinetik

Günümüzde en sık 3. kuşak aromataz inhibitörleri (exemestane, anastrozole, letrazol) klinikte kullanımdadır. Bu ilaçlar günlük kullanımda çok az yan etki nedeniyle iyi tolere edilir, önemli kontraendikasyonları yoktur, diğer ilaçlarla önemli bir etkileşimleri yoktur, güvenlik aralıkları geniştir ve hastabaşı maliyeti düşüktür. Bu nedenle diğer kuşak aromataz inhibitörlerine göre avantajlıdırlar ve oral yolla kullanılırlar. Ortalama yarı ömürleri 45 saattir ve karaciğerde metabolize olup %85'i safra, %11'de idrar ile atılır.

Aromataz İnhibitörleri Etki Mekanizması

Hem periferde hem de beyinde östrojen üretimini bloke ederek, foliküler gelişimini uyarıcı hipofiz gonadotropin sekresyonunda kompensatuar artışa neden

olurlar. Bu bağlamda, etki mekanizmaları, klomifeninkine benzer. Her ikisi de tedavi sırasında östrojenin negatif feedback etkilerini azaltarak artan gonadotropin salgısını uyarmasına rağmen, klomifen bunu merkezi östrojen reseptörleri üzerinden yaparken, aromataz inhibitörleri östrojen üretimini doğrudan azaltır. Endojen gonadotropinlerin salınımındaki artış, overyan foliküllerin büyümesini uyarır. Ayrıca östrojenin azalması, hipofiz bezi ve diğer bazı dokular tarafından sentezlenen aktivin seviyelerini artırır. Aktivin gonadotropinler üzerindeki direkt etki ile FSH sentezini uyarır (30). Periferde aromataz enziminin inhibisyonu ile intraoveryan androjenlerin geçici birikimine bağlı olarak foliküllerin FSH' ya duyarlılıkları artar. Primatlarda androjenlerin erken foliküler büyümede uyarıcı role sahip olduğunu gösteren veriler mevcuttur (31). Bu etkinin doğrudan testesteronun foliküler FSH reseptör ekspresyonunu artırmasına ve folikülogenezi desteklemek için FSH ile sinerjist etki gösterebilen insülin-like growth faktör I'in (IGF-I) androjenleri stimüle etmesine bağlı olduğu belirtilmektedir (32, 33).

Letrozol ile uyarılan sikluslarda, klomifenle uyarılanlara göre daha düşük serum estradiol seviyelerine rağmen, östrojen reseptörlerini bloke etmediği için endometriyal büyüme üzerinde olan etkinin daha az olması beklenmektedir. Buna paralel olarak, WHO grup 2 anovulasyonu olan kadınlarda klomifen sitrat ve diğer ovulasyon indüksiyon ilaçlarının endometrial kalınlık üzerindeki etkisini karşılaştıran sistematik bir derlemede, letrozole bağlı sikluslarda endometrial kalınlık anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (15 RCT, 1.957 kadın, 3.892 siklus; ağırlıklı ortalama fark, 1.39 mm; %95 GA = 2.27-0.51) (34). Ancak, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları heterojenlik gösterdiğinden letrozolün endometrial kalınlık üzerine etkisinin gebelik ve canlı doğum oranları açısından tedavi sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisinin olup olmadığı halen tartışmalıdır. Sınırlı veriler, letrozolün oosit veya embriyo üzerinde klinik olarak anlamlı doğrudan bir etkisinin olmadığını göstermektedir (1).

Aromataz İnhibitörleri Uygulama Rejimleri ve Tedavi Sonuçları

Letrozol ile klomifenden daha yüksek canlı doğum oranları gösteren büyük randomize kontrollü çalışmaların yayınlanmasının ardından, artık PKOS'lu anovulatuvar infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için letrozol ilk tercih olarak kabul edilmektedir (35). İlaç ayrıca açıklanamayan infertilitesi olan ovulatuvar kadınlarda da (IUI ile kombinasyon halinde) kabul edilir başarı göstermiştir (36).

Klomifene benzer şekilde, letrozol, hipogonadotropik hipogonadizimli (WHO Grup 1), zaten düşük serum östrojen konsantrasyonları ve işlevsiz bir hipotalamik-hipofiz-overyan aksa sahip olan kadınlarda etkisizdir.

Bugüne kadar yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda letrozol (günde 2.5-7.5 mg) ve anastrozol (günde 1 mg) 5 günlük intervallerle uygulanmıştır. Anastrozol ile tek dozluk tedaviyi ve 5 günlük klomifen tedavisini karşılaştıran bir faz II randomize kontrollü çalışmada, anastrozol ile önemli ölçüde daha düşük ovulasyon oranları bildirilmesi üzerine sponsor şirket ilacın gelişimini durdurmuştur (37). Bu nedenle, letrozol ovulasyon indüksiyonunda en çok çalışılan ve kullanılan aromataz inhibitörü haline gelmiştir.

Letrozol, tipik olarak spontan veya progestin ile indüklenen adet kanamalarının başlamasından sonraki üçüncü ila beşinci gün başlanarak oral yoldan verilir. Tedavi döngünün 3. ve 5. günleri arasında herhangi bir yerde başladığında ovulasyon ve gebe kalma oranları ve gebelik sonuçları benzerdir (1). Amenoreli kadınlarda tedavi hemen başlayabilir; ancak gebelik dışlanmalıdır. Letrozol için başlangıç dozu 5 gün boyunca günde 2.5 mg'dır. 2.5 mg/gü novulasyonu indükleyemezse, doz 5 gün boyunca maksimum 7.5 mg/güne kadar 2.5 mg/gün'lük artışlarla arttırılabilir.

PCOS'lu hastalarda letrozol siklusun 3-7 günleri arasında 5 gün 2, 5-5 mg/gün veya alternatif olarak 3. günde 20 mg tek doz olarak kullanılır. Anastrozol genellikle 1 mg/gün 5 gün boyunca kullanılır. Buna rağmen hem anastrozolun hem de letrozolun etkin dozları net olarak belirlenememiştir. Yarılanma ömürleri 2 gündür ve tedavi ile ovulasyon oranı %60-84, gebelik oranı %17-27 civarındadır (38).

Klomifene dirençli kadınlarda (100 mg/gün) 5 ve 10 günlük letrozol tedavisi (sırasıyla 1. döngü gününden başlayarak 5 mg ve 2.5 mg) ile indüklenen siklusların karşılaştırıldığı bir çalışmada, daha uzun tedavi gören kadınlarda, önemli ölçüde daha fazla preovulatuvar folikül (3.0'a karşı 1.8) ve daha yüksek gebelik oranları (%17.4'e karşı %12.4). gözlemlenmiştir (39).

Ovulasyonun izlenmesi ve tetiklenmesinin gerekli olup olmadığı ve sonuçları iyileştirip iyileştirmediği konusu tartışmalıdır. Bununla birlikte, ovulasyonun ilk siklusta foliküler faz sırasında izlemek ovulasyonu doğrulamak veya ovulasyon için gerekiyorsa doz artışlarını sağlamak için akıllıca olabilir.

Aromataz inhibitörleri overyan stimülasyon amacı ile tek başına ya da eksojen gonadotropinlere destek olarak kullanılabilir. Ekzojen gonadotropinler ile ardışık kullanıldığında ihtiyaç duyulan optimum gonadotropin seviyesini azalttığını (40) ve kötü overyan yanıtı hastalarda tedaviye cevabı iyileştirdiğini gösteren yayınlar mevcuttur (41). Gonadotropinlerle beraber kullanım, maliyeti azaltmak için ge-

liştirilmiş stratejilerden biridir. Siklusun 3-7. günleri arasında 2.5 mg/gün letrozol kullanımını takiben 7. günden itibaren hCG gününe kadar gonadotropin tedavisine geçilerek kullanılan gonadotropin dozunda %45-55 azalma sağlanmasına rağmen gebelik oranlarında değişiklik izlenememiştir (40, 41).

Ovulasyonu tetiklemeden, 5 sıklusa kadar, letrozol (anovulasyon durumunda maksimum 7.5 mg/gün'e kadar artırılan günlük 2.5 mg) veya klomifen (günde 50 mg, maksimum 150 mg/gün'e kadar artırılan) uygulanan 750 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmada; letrozol grubunda, kadınların önemli ölçüde daha yüksek bir ovulasyon bildirilmiştir (%88.5'e karşı %76.6, RR=1.16; 1.08-1.24). Kümülatif gebelik (%27, 3'e karşı %21, 5) ve canlı doğum (%27, 5'e karşı %19, 1, RR = 1, 44; 1, 10-1, 87) oranları da letrozol tedavisi ile anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır 2018 yılında yayınlanan bir sistematik derleme, letrozol ile klomifenden anlamlı ölçüde daha yüksek canlı doğum oranları bildirmiştir (OR = 1.79; 1.42-2.25)(42) Letrozolün yararlı etkisinin, artan vücut kitle endeksinden bağımsız olması klomifene üstünlüklerindedir (42). Mevcut kanıtlar, letrozolün PCOS'lu anovulatuvar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak ajan olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Aromataz inhibitörleri ayrıca klomifen tedavisine yanıtız olan anovulatuvar kadınlarda da etkili olabilir (1). Aromataz inhibitörleri, klomifene yanıt veren ancak aşırı derecede zayıf endometriyal proliferasyon sergileyen kadınlar için de makul bir alternatiftir. Gerçekten de; yapılan çalışmalarda endometrial kalınlıklar arasındaki farkların mean değeri küçük (1.39 mm (%95 CI = 2.27-0.51)) görünse de, letrozol, istatistiksel olarak önemli ölçüde daha kalın bir endometrium ile ilişkilendirilmiştir (43). Tüm çalışmalar ultrasonografi ile izlem ve büyük çoğunluğu hCG ile adjuvan tedaviyi içerse de, tedavi rejimine bu ilavelerin başarıya ulaşmak için gerekli olup olmadığı ise belirsizdir.

Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Letrozol genellikle iyi tolere edilir ve letrozolün en yaygın yan etkileri baş ağrısı ve kramplardır. Letrozol kullanan kadınlar, klomifen kullanan kadınlara göre daha fazla yorgunluk (%20) ve baş dönmesi (%12) bildirmiştir. Bununla birlikte, sıcak basması letrozol ile daha az yaygındır (%20.3'e karşı %33.0)(1). Aromataz inhibitörlerinin yan etkileri genellikle daha uzun süreli kullanım gerektiren meme kanserli hastalarda görülmektedir. Sırt ağrısı (%17), bulantı (%15) ve nefes darlığı (%14) bildirilen diğer yan etkileridir.

Ovulasyon indüksiyonunun en büyük riski çoğul gebelik oluşmasıdır. Letrozol ile indüksiyonu takiben çoğul gebelik riski klomifen ile benzerdir ve %3-7 bildirilmiştir (1). Aromataz inhibitörleri ile ovulasyon indüksiyonunu takiben artan fetal anomali riskine ilişkin başlangıçtaki endişelere rağmen, letrozolün klomifenden daha teratojenik olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Letrozol (14/514, %2.4) veya klomifen (19/397, %3.0) ile tedavi edildikten sonra gebe kalan 911 yenidoğanda konjenital malformasyonların insidansını karşılaştıran bir vaka serisinde fark bulunmamıştır (44).

Letrozol kademeli olarak dikkatli bir şekilde kullanıldığında, klinik olarak anlamlı OHSS (over boyutlarında ciddi artış, progresif kilo alımı, şiddetli karın ağrısı, inatçı bulantı ve kusma, asit, oligüri) riski çok düşüktür.

Özetle, mevcut veriler, PKOS'lu anovulatar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak tedavi olarak letrozolün klomifenden daha etkili olduğunu ve komplikasyon veya yan etkilerde önemli bir artış olmadığını göstermektedir.

Gonadotropinler

Gonadotropin preparatları, yıllar içinde kademeli olarak, nispeten ham idrar ekstraktlarından daha yüksek oranda saflaştırılmış idrar ekstraktlarına ve günümüzde yaygın olarak kullanılan rekombinant preparatlara kadar gelişimini devam ettirmektedir.

Geçmişte, tek eksojen gonadotropin, postmenopozal kadınların idrarından hazırlanan ve ampul veya şişe başına eşdeğer miktarda (75 IU) FSH ve LH içeren ve kas içi enjeksiyon gerektiren insan menopozal gonadotropinleri (human menopausal gonodotropin, hMG, menotropinler) idi. Üriner menotropinler ayrıca az miktarda ama ölçülebilir ve değişken miktarlarda hCG içerir, bunların çoğu üretim sürecinde uygun LH (lüteinizan hormon) aktivitesini sağlamak amacıyla kasıtlı olarak eklenmekteydi. hMG'nin klinik kullanımı 1950'de başlamış, ancak klinik çalışmalar 1960 sonrasına ertelenmiştir. Geleneksel hMG gibi nispeten ham gonadotropin ekstreleri, antijenik olabilen önemli miktarlarda karakterize edilmemiş idrar proteini içerirken, modern hMG preparatları geçmişe göre daha yüksek oranda saflaştırılmıştır ve subkutan olarak uygulanabilir formdadır. Takip eden dönemde, poliklonal anti-hCG antikoları içeren immünoafinite kolonları kullanılarak idrar ekstraktlarından LH çıkarılarak daha saflaştırılmış idrar FSH preparatları (urofollitropin) geliştirilmiştir. Saflaştırılmış idrar FSH'nin (75 IU)

ilk preparatları 1 IU'dan az LH ve yine önemli miktarda antijenik protein ihtiva etmekte ve intramuskuler uygulama gerekliliği devam etmekteydi. Ancak şu anda kullanımda olan daha da yüksek oranda saflaştırılmış ürünler, 0.001 IU'dan daha az LH içerirken, çok düşük seviyelerde idrar proteini içerir ve subkutan uygulanabilmektedir.

20 yıldan biraz daha uzun bir süre önce, genetik mühendisliğinin gelişimi ile paralel olarak rekombinant insan FSH'sinin in vitro üretimi sağlanmıştır. Süreç, a- ve b-FSH alt birimlerini kodlayan genlerin, spesifik bir anti-FSH monoklonal antikoru kullanılarak immünokromatografi ile saflaştırılan bir glikozillenmiş biyoaktif dimerik FSH'yi sentezleyen ve salgılayan bir hamster overyan gen dizisi genomuna dahil edilmesini içermektedir (1). Rekombinant FSH preparasyonları, insan idrarından elde edilenlere göre daha kısa yarı ömre sahip, daha az asidik FSH izoformları içerir, ancak östrojen sekresyonunu daha verimli bir şekilde uyarır. Üriner protein olmaması, daha tutarlı ve biyolojik aktivitede daha az varyasyon göstermesi rekombinant FSH preparatlarının avantajları arasındadır. Şu anda mevcut olan iki rekombinant FSH preparatı, follitropin alfa ve follitropin beta olarak pazarlanmaktadır. Her ikisi de doğal FSH ile yapısal olarak aynıdır ve 1 alfa ve 1 beta glikoprotein zinciri içerir, ancak glikozilasyon işlemi ve saflaştırma prosedürleri farklıdır (45). Yapıdaki ince farklılıklara rağmen, işlevsel olarak aynıdırlar.

Rekombinant teknoloji ayrıca FSH β -alt biriminin kodlama dizilerini ve hCG β -alt biriminin C-terminal peptidini (ek glikozilasyon bölgeleri içeren) içeren yeni bir kimerik gen oluşturmak için de kullanılmıştır. α -alt biriminin ve kimerik FSH β -alt biriminin birlikte ekspresyonu ile, korifollitropin alfa adı verilen, wild tipe kıyasla daha uzun bir yarı ömre ve gelişmiş in vivo biyoaktiviteye sahip yeni bir molekül üretilmiştir.

Uzun etkili bir GnRH agonisti ile baskılanmış kadınlarda yapılan çalışmalar, bileşiğin uzun yarı ömrünü doğrulamıştır ve klinik deneyler, korifollitropin alfanın, bir hafta boyunca multifoliküler büyümeyi indükleyebildiğini ve sürdürdürebildiğini göstermiştir (1). Corifollitropin alfa, FSH ve GnRH agonisti ile günlük enjeksiyonları içeren geleneksel rejimlere kıyasla daha basit ve daha uygun tedavi sağlar. Bununla birlikte, uzun yarılanma ömrüne sahip bu rekombinant gonadotropin, multifoliküler gelişimi indüklemek için tasarlanmıştır ve unifoliküler gelişimin olduğu ovulasyon indüksiyonu için uygun değildir (1).

Son zamanlarda ise, bir insan hücre dizisinde (PER.C6) eksprese edilen ilk rekombinant FSH proteini olan follitropin delta, yardımcı üreme teknolojilerinde (ART) kullanıma sunulmuştur. Follitropin delta, follitropin alfa ile aynı amino asit

FSH dizisine sahip, ancak iki molekülün glikozilasyon modelleri farklılık göstermektedir. Follitropin delta, follitropin alfadan daha yüksek maruziyet ve daha düşük serum klirensi ile farklı farmakokinetik ve farmakodinamiklere sahiptir (46). Korifollitropin alfa'ya benzer şekilde, follitropin delta da multifoliküler gelişimi hedefleyen ART döngülerinde kullanım için lisanslanmıştır ve şu anda monofoliküler gelişimin indüksiyonu için uygun değildir.

Hipofizer LH ile karşılaştırılabilir fizikokimyasal, immünolojik ve biyolojik aktivitelere sahip bir rekombinant insan LH formu da mevcuttur. LH eksikliği olan hipogonadotropik hipogonadizmlı kadınlarda foliküler gelişimi desteklemek üzere 75 IU'lık preparatlarla kullanıma sunulmuştur. LH ve FSH (veya hMG) kombine kullanımı ise şiddetli LH eksikliği olan hipogonadotropik hipogonadizmlı vakalarda foliküler gelişimi sağlamak için kullanılabilir (47).

Geleneksel olarak ve bugün hala hCG (human chorionic gonadotropin), LH'a yapısal ve biyolojik benzerliği nedeniyle, folikül gelişimi olgunluğa ulaştığında, LH artışını simüle etmek ve gonadotropin ile uyarılan döngülerde ovulasyonu indüklemek için kullanılır. LH/hCG, foliküler ve oosit olgunlaşmasının son aşamalarını (profaz I- germinal vezikül evresinden mayoz olgunlaşma ve metafaz II'ye kadar) destekler ve yaklaşık 36 saatte sürecin tamamlanması beklenmektedir (1). Günümüzde, FSH için tarif edilenlere benzer teknikler kullanılarak üretilen hCG'nin rekombinant formu, insan idrarından ve plasenta dokusundan ekstrakte edilen hCG'nin yerini almıştır. Çalışmalar, 250 mcg rekombinant ürünün, 5.000–10.000 IU idrar hCG ile elde edilenlerle benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir (48, 49).

Rekombinant FSH, LH ve hCG'nin mevcudiyeti, gonadotropinlerin foliküler gelişim ve oosit olgunlaşmasındaki spesifik etkilerinin anlaşılmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Rekombinant gonadotropinler, oosit kalitesini ve fekunditeyi optimize ederek, overyan stimülasyon rejimlerini her kadının ihtiyacına göre uyarılama hedefine yaklaştırır ancak hala hasta bazlı bu özel ihtiyaçların ne olduğunu doğru bir şekilde tanımlama konusu netlik kazanmamıştır. Günümüzde mevcut daha genel tedavi rejimlerimiz kullanılmaktadır ancak gelecekte, bireyin hormonal ortamına göre değişiklik gösterecek rekombinant gonadotropin kombinasyonları tasarlamak mümkün olabilir.

Genel olarak gonadotropinler; menotropin (human menopausal gonadotropin-hMG), purified FSH (pFSH) ve highly purified FSH (hpFSH) gibi üriner kaynaklı olanlar ve rekombinant (rec) gonadotropinler olarak sınıflanmaktadır (Tablo-1).

Tablo 1. Ülkemizdeki gonadotropin preparatları

Preparat	Adı	Üretici firma	Sunulum dozu	Kullanım şekli
hMG	Menagon	Ferring	75 IU	im, sc
hpFSH	Fostimon	İbsa	75-150 IU	im, sc
hpFSH+hpLH	Meriofert	İbsa	75-150 IU	im, sc
hpHMG	Menopur	Ferring	75 IU	im, sc
recFSH (follitropin beta) Mevcut değil	Puregon	Organon	50-300-600 IU flk 300-600 IU kalem	sc
recFSH (follitropin alfa)	GonalF	Merck Serono	37.5-75-150-450-1050 IU flakon, 300-450-900 IU kalem	sc
recLH	Luveris	Merck Serono	75 IU	Sc
recFSH (follitropin alfa)+rec LH	Pergovarıs	Merck Serono	225	sc
HCG mevcut değil	Pregnyl Choriomon	Organon İbsa	5000-10000 IU 5000-10000 IU	im, sc im, sc
recHCG	Ovitrelle	Merck Serono	250 mikrogram	sc

hMG: human menopausal gonodotropin, pFSH: purified FSH, hpFSH:highly purified FSH,
rec: rekombinant, HCG: human chorionic gonodotropin, sc: subkutan, im: intramuskuler

Gonadotropin Tedavisi Endikasyonları

I. Hipogonadotropik Hipogonadizm (WHO I)

Hipogonadotropik hipogonadizm saptanan olgular (hipotalamik amenore, WHO Grup I), ekzojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu için en belirgin adaylardır. Oral antiöstrojenler tipik olarak etkisizdir çünkü etkileri sağlam ve fonksiyonel bir hipotalamik-hipofiz-overyan aks gerektirir. Hipogonadotropik hipogonadizmli olgularda gonadotropin tedavisi, normal folikülogenezi ve ovulasyonun teşvik etmeyi amaçlayan bir hormonal terapi olarak değerlendirilmelidir. Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda ovulasyon indüksiyon rejimi, hem FSH hem de LH içermelidir. Foliküler büyüme ve oosit olgunlaşması tek başına FSH ile başarılı bir şekilde uyarılabilse de, LH normal steroidogenez, luteinizasyon ve ovulasyon için gerekli; endojen LH seviyeleri tipik olarak yetersizdir (49, 50). Ovulasyon indüksiyonuna 75-225 IU/gün hMG veya 75-225 IU/gün rec FSH + 75 IU/gün rec LH dozlarıyla başlanır. 5 gün yapılan ultrasonografi ve östradiol düzeyleri ile değerlendirilen overyan yanıtı göre doz ayarlaması yapılır. Önde giden

folikül 17-18 mm olduğunda OHSS veya çoğul gebelik riski göz önüne alınarak hCG ile ovulasyon tetiklenir. Bu hastalarda mutlaka luteal faz desteklenmelidir.

35 kadını içeren bir küçük çaplı randomize kontrollü çalışmada, 150 IU/gün menotropin ile 150 IU/gün rFSH ve 75 IU/gün rLH uygulanan hastalar karşılaştırılmış, üç siklustan sonra, hMG ve rFSH/rLH kombinasyonu ile ovulasyon oranları benzer bulunmuş (%88'e karşı %70), ancak rFSH/rLH kombinasyonu alan kadınlarda gebelik oranları daha yüksek (%23.3'e karşı %55.6) saptanmıştır (51). 150 IU/gün başlangıç dozu kullanılan bu çalışmada çoğul gebelik oranı ise 5/25 (%20) olarak bildirilmiştir (51). Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlar, nispeten düşük dozlarda gonadotropin stimülasyonuna yanıt verebilir, ancak tedavi yine de dikkatle izlenmeli ve yanıtı göre ayarlanmalıdır. Amacın unifoliküler ovulasyon olduğu tedavini her aşamasında akılda tutulmalıdır çünkü hipogonadal kadınlar normalde doğurgandır ve çoğul gebelik için yüksek risk altındadır.

Hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda ekzojen gonadotropin ile indüklenen ovulasyondan sonra luteal fonksiyonun kalitesi değerlendirilmelidir. Bazı olgularda, ek hCG (her 3-4 günde bir 2.000–2.500 IU) veya progesteron ile luteal faz desteği, normal luteal fonksiyonu desteklemek için yetersiz olabilen düşük endojen LH sekresyonunu kompanse etmek için protokole eklenebilir (1). Premenstrüel lekelenme veya çok kısa bir luteal faz bu olasılığı düşündüren durumlardır. Çalışmaların bir kısmında, ek hCG tedavisinin fekunditeyi artırabileceği gözlemlenmiştir ancak literatürde kesin bir yargı oluşmamıştır. Muhtemel sebebi, endojen LH seviyeleri hipogonadotropik hipogonadizmi olan kadınlarda değişiklik göstermesi ve yalnızca çok düşük LH konsantrasyonları (< yaklaşık 3 IU/L) olan olgular luteal faz desteğinden yararlanıyor olmasıdır. Ek hCG aynı zamanda OHSS riskini de arttırdığından, hCG tedavisi en iyi şekilde ovulasyon indüksiyonundan sonra luteal fonksiyonun zayıf olduğuna dair kanıtlar sergileyen kadınlara ayrılmıştır. Progesteron ile ampirik tedavi bariz bir alternatiftir (1).

Hiperprolaktinemiye bağlı sekonder hipogonadotropik hipogonadizmi olan bazı kadınlar, dopamin agonist tedavisini tolere edemedikleri için ekzojen gonadotropinlerle tedavi için aday olurlar. Sonuç olarak, hiperprolaktineminin eksojen gonadotropinlere verilen yanıt üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi olmadığını bilmek önemlidir.

II. Anti- Östrojen Tedaviye Dirençli Anovulasyon

Klomifen veya aromataz inhibitörleri gibi oral antiöstrojen tedaviler ile ovulasyonun sağlanmadığı durumlarda, eksojen gonadotropin makul bir seçenektir. Yukarıda tartışılan alternatif ve adjuvan tedavilerden herhangi biri maliyet, lojistik

talepler ve gonadotropin tedavisinin risklerinden kaçınma gibi gerekçelerle ilk tercih gibi görülebilir, ancak gonadotropinlerin kullanımı için diğer stratejilerdeki başarısızlık bir ön koşul değildir.

Hipogonadotropik hipogonadizmlı kadınlarda endojen gonadotropin salgısı son derece düşüktür ve menotropin (hMG) tedavisi gerekli gonadotropin uyarısını sağlamaktadır. Buna karşılık, PKOS'lu, oral antiöstrojene dirençli anovulatar kadınlar (WHO Grup II)'da serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normaldir ve birçoğunda LH seviyeleri nispeten yüksektir. Bu kadın popülasyonunda, ekzojen gonadotropinlerle tedavi, düzensiz endojen FSH ve LH salgılanmasının arka planına yöneliktir. Endojen LH hipersekresyonunu engellemeleri sebebi ile rekombinant FSH preparatları, konvansiyonel menotropinlere göre teorik bir avantaj sunar. Ancak pratikte, rekombinant FSH'nin hMG'den daha fazla etkinliğe sahip olduğuna dair bir kanıt yoktur ve her ikisi de kullanılabilir (1).

PCOS'lu klomifen dirençli anovulatar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için üriner FSH, rekombinant FSH ve hMG'yi karşılaştırıldığı 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde gruplar arasında ovulasyon, gebelik, abortus ve çoğul gebelik oranı ile OHSS insidansında hiçbir fark bulunamamıştır (53).

PCOS'lu klomifen dirençli anovulatar kadınlar da hipogonadotropik hipogonadizmlı kadınlar gibi, genellikle nispeten düşük dozlarda gonadotropin stimülasyonuna yanıt verir. Son derece hassas olan birçok kişide terapötik aralık son derece dardır; tedavi dikkatle izlenmelidir. Çoğul gebelik riski yüksektir ve over hiperstimülasyonu riski hipogonadal kadınlara göre daha fazladır. PKOS'lu kadınlarda gonadotropin ile indüklenen ovulasyondan sonra luteal faz desteği nadiren gereklidir çünkü endojen LH seviyeleri tipik olarak normal luteal fonksiyonu desteklemek için fazlasıyla yeterlidir. Bununla birlikte, endojen gonadotropin sekresyonunu baskılamak için bir GnRH agonisti ile tedavi gören kadınlarda ve başarılı ovulasyon indüksiyonundan sonra zayıf luteal fonksiyon kanıtı gösteren grupta, genel olarak luteal faz desteği sağlanmalıdır. hCG ile ilişkili yüksek OHSS riski göz önüne alındığında, progesteron tedavisi daha makul olabilir (1).

III. Açıklanamayan İnfertilite

Ekzojen gonadotropinler, daha yaşlı subfertil kadınlarda ve açıklanamayan infertilitesi olanlarda sıklık fekounditeyi artırma çabasıyla, birden fazla olgun ovumun gelişimini ve ovulasyonu teşvik etmek için kullanılabilir; süperovülasyon IUI ile birleştirildiğinde en etkilidir. Bu amaçla, tipik olarak ekzojen gonadotropinlerin daha yüksek başlangıç günlük dozları tercih edilir ve bu kadınlarda ovulasyon normal ve endokrinopatisi olmadığından, mevcut gonadotropin preparatların-

dan herhangi biri kullanılabilir. Süperovülasyon amaçlanmış olsa da, hiperstimulasyondan kaçınmak için izlem gereklidir. Çoğul gebelik riski, klomifen dirençli anovulatuvar kadınlarda ovulasyon indüksiyonundan bile daha fazladır, süperovülasyonun özel olarak amaçlandığı düşünüldüğünde bu durum şaşırtıcı değildir. 11 çalışmayı içeren 2017 tarihli bir meta-analizde, vajinal progesteron ile luteal desteğin klinik gebelik (RR = 1.56, %95 GA = 1.21–2.02) ve canlı doğum oranlarını (RR = 1.77; %95 GA = 1.30–2.42) önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir (54).

IV. IVF (In- vitro fertilizasyon) Sikluslarında Gonadotropin Kullanımı

Geçmişte düşük over rezervi olan olgularda yüksek doz gonadotropin (450-600 IU/gün) kullanımı ile çok sayıda matür oosit elde edilerek klinik gebelik oranlarının artacağı düşünülürken günümüzde yüksek doz gonadotropin kullanımının endometriumu etkileyerek implantasyon ve klinik gebelik oranlarını negatif etkilediği gösterilmiştir. Güncel bir çalışmada bir siklusta kullanılan total gonadotropin dozu 1800 IU altında olanlarda klinik gebelik oranı %46, 1801-2500 IU olanlarda %43.8, 2500 IU fazla olanlarda %34.4 olarak rapor edilmiştir. Aynı şekilde implantasyon oranları da belirgin olarak düşmüştür. Günümüzde maksimum önerilen günlük gonadotropin dozu 300 IU'dur (55). Hastanın yaşı, serum FSH ve AMH değeri, antral folikül sayısı gibi nomogramlar kullanılarak gonadotropin dozu belirlenebilir.

Gonadotropin Tedavi Protokolleri

Gonadotropin tedavisinin başarısı için dikkatli danışmanlık ve talimat gereklidir. Çiftler, reçete edilen ilaçlara, bunların hazırlanma ve enjeksiyon yöntemlerine, yanıtı izlemek hastane ziyaretlerine duyulan ihtiyaca ve maliyetler, prognoz ve risklere tamamen aşina olmalıdır.

Ovulasyonu başarılı bir şekilde indüklemek için gereken gonadotropin tedavisinin dozu ve süresi, kadınlar arasında, hatta bazen kadınlarda sikluslar arasında değişir ve ampirik olarak belirlenir. Birçok kadın gonadotropinlerin nispeten düşük dozlarına (günde 75 IU) aşırı derecede duyarlıyken, diğerleri önemli ölçüde daha fazla stimülasyona (günlük 300-450 IU) ihtiyaç duyar. Vücut ağırlığı ve doz gereksinimi arasında doğrudan bir ilişki olmasına rağmen, belirli bir birey için yanıt eşiği, obezlerde bile güvenilir bir şekilde tahmin edilemez. Tedavi planı ile ayrıca amaçlanan hedef, unifoliküler ovulasyon veya amaçlı süperovülasyon da dikkate alınmalıdır. Ekzojen gonadotropinlerle güvenli ve etkili indüksiyon, büyük ölçüde tedavi eden klinisyenin deneyimine bağlıdır.



Şekil 1. Konvansiyonel protokolda izlem

I. Konvansiyonel protokol

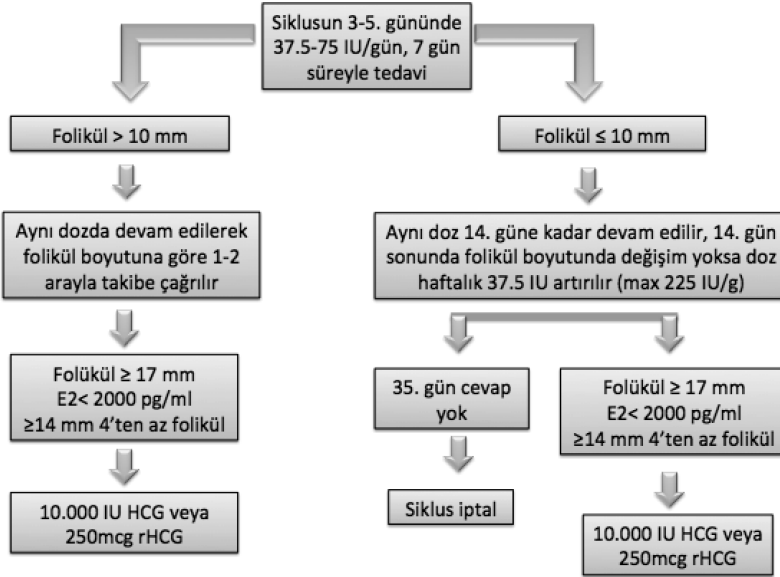
Tedaviye menstrual siklusun 3. Gününde 150 IU/ gün doz ile başlanır ve 5 gün sonra tedaviye cevap değerlendirilir. Cevap alınmazsa ilaç dozu 75 IU (%50) artırılır. Folikül boyutu 17 mm üzerinde, E2 (östradiol) 2000 pg/ml, 14 mm üzerinde 4'ten az folikül olduğunda ovulasyon tetiklemesi için 10.000 IU HCG veya 250 mcgram rHCG verilir. Bundan 36 saat sonra koitus önerilir ve/veya IUI yapılır. Bu protokolda OHSS riski % 14 ve çoğul gebelik oranı % 36 olarak bildirilmiş ve günümüzde tercih edilmemektedir (53) (Şekil 1).

II. Step-up protokolü

Hem hipogonadotropik hipogonadizimli (WHO Grup I) kadınlarda hem de oral antiöstrojene dirençli anovülasyonda (WHO Grup II), ovulasyonu indüklemeye yönelik ilk girişimler, genellikle, etkin yanıt eşliğini tanımlamak için tasarlanmış bir tedavi rejimidir. Klasik step- up protokolda, siklusun 3-5. günlerinde günlük 75 IU/ gün ile başlanır. İndüksiyonun 4-7. gününde, bir serum estradiol seviyesi, transvajinal ultrasonografi olsun ya da olmasın, yanıtı değerlendirmede faydalıdır. Buna göre doz korunabilir veya artırılabilir. Serum estradiol seviyesi yükselmeye

başladığında, gelişen foliküllerin sayısını ve boyutunu belirlemek için ultrasonografi gerekli hale gelir ve değerlendirme sıklığı 1-2 günde bir artar. Folikülünün ortalama çapı 16-18 mm'ye ulaştığında, ovulasyonu tetiklemek için hCG uygulanır; genellikle yaklaşık 36-48 saat sonra ovulasyon gerçekleşir. Sonraki stimülasyon döngülerinde, gonadotropinlerin başlangıç dozu, önceki sikluslarda gözlemlenen yanıt eşiği ve foliküler gelişim modeli dikkate alınarak belirlenmelidir.

Düşük- doz step- up protokolde, tedaviye siklusun 3-5. Gününde, 37, 5-75 IU/gün düşük gonadotropin dozları ile başlanır. 7 gün tedavi sonrası, ultrasonografide 10 mm'den büyük folikül izleniyorsa aynı doza devam edilir. Ultrasonografi ve östradiol (E2) seviyeleri ile 2-3 günde bir takip edilen hastalarda folikül boyutları 17-18 mm'ye ulaştığında hCG ile ovulasyon tetiklenir. 16mm üzerinde 3'ten fazla folikül varsa veya E2 düzeyi 2000 pg/ml den yüksek ise OHSS ve çoğul gebelik riski nedeni ile hCG verilmesi gözden geçirilmelidir. Tedavinin 7. gününde foliküller 10 mm altında ise aynı doz 14. güne kadar devam edilir. Foliküller 10 mm üzerine çıkmışsa tedaviye aynı doz ile foliküller 17-18 mm olana kadar devam edilir. Başlangıç dozu ile toplamda 14 günlük tedavi süresine rağmen folikül büyüklüğü halen 10 mm altında ise yanıt alınıncaya kadar gonadotropin dozu haftalık 37.5 IU artırılır. Maksimum doz 225 IU/gündür. Tedavi siklusu 35 güne kadar uzatılabilir. 35 günde cevap yok ise tedavi iptal edilir. Bir sonraki siklusta başlangıç dozu artırılır (Şekil 2).



Şekil 2. Düşük doz step- up protokolde izlem



Şekil 3. Step- down protokolünde izlem

II. Step- down protokolü

Spontan ovülasyon sikluslarında gözlemlenen serum FSH konsantrasyonlarının modeline daha yakın bir şekilde yaklaşmak için tasarlanmıştır. Tedavi daha yüksek bir dozla (günlük 150-225 IU) başlar ve daha sonra sadece kohorttaki daha az duyarlı daha küçük foliküllerden desteği geri çekerken, daha hassas dominant folikülün gelişimine destek sağlar. 5 günlük tedavi sonrası, 10 mm üzerinde folikül saptanırsa, 3 günde bir doz 37.5 IU düşürülerek, büyük folikül 17-18 mm olana kadar 2 günde bir ultrasonografi ve E2 değerleri ile takip edilir. Çoğul gebelik ve OHSS riski yüksek değilse (3 ve daha fazla 16 mm ve üzeri folikül varlığı) hCG (10.000 IU IM) ile ovulasyon tetiklenir. Tedaviye başladıktan 5 gün sonraki ultrasonografide 10 mm ve üzerinde folikül izlenmezse gonadotropin dozu 10 günü geçmeyecek şekilde büyük folikül 9 mm'yi geçene kadar 2-3 günde bir 37, 5 IU artırılır. Önde giden folikül 10 mm olduğu andan itibaren her 3 günde 37, 5 IU'lık azaltmayla 17-18 mm olana kadar takip edilir. Tedavinin 10.günü halen 10 mm üzerinde folikül saptanamaz ise, siklus iptal edilir (Şekil 3). Anovulatar kadınların çoğunluğunun oldukça düşük dozlarda eksojen gonadotropin stimülasyonuna duyarlı olduğu düşünülerek, step-down protokolü genellikle yalnızca bir veya daha fazla siklusta yanıt eşiği belirlendikten sonra optimal şekilde uygulanabilir.

OHSS riski, düşük doz step- up protokole oranla daha yüksek ancak monoovulasyon hedefine ulaşma ihtimali de daha sıktır.

III. Ardışık ve adjuvan tedavi protokolleri

Bazı klomifen dirençli anovulatuvar kadınlar, klomifene ardışık gonadotropinlerle tedaviden yararlanabilir. Standart protokol, geleneksel bir klomifen tedavisi (50-100 mg/gün) ardından, klomifen tedavisinin son gününden veya ertesi gün başlayan düşük doz FSH veya hMG'yi (günlük 75 IU) içerir. Tedavi bundan sonra izlenir ve standart gonadotropinle uyarılan sıkluslardaki gibi kişiye özel manipüle edilir. Ardışık protokol genellikle en azından bir dereceye kadar klomifene yanıt veren kadınlarda faydalıdır. Aksi takdirde, gonadotropin tedavisi başlayana kadar tedavi etkili bir şekilde başlamaz. Tüm sıklusun gonadotropinlerle yönetildiği protokollere kıyasla, maliyeti azaltması ve daha düşük dozda ve sürede gonadotropin maruziyeti gibi avantajlar sağlayabilir.

Eksojen gonadotropin stimülasyonundan önce uzun etkili bir GnRH agonisti ile adjuvan tedavi endojen LH seviyelerini baskılar ve erken luteinizasyonu önleyebilir (1). Randomize olmayan klinik araştırmalar, bir GnRH agonisti ve eksojen gonadotropin ile kombine tedavinin klomifen dirençli anovulatuvar kadınlarda fekunditeyi iyileştirebileceğini ileri sürmüştür (57). Bununla birlikte, bir GnRH agonisti ve eksojen gonadotropinlerle kombine tedaviyi tek başına gonadotropinlerle stimülasyonla karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar, sıklus fekunditesi veya over hiperstimülasyonu insidansında herhangi bir farklılık göstermemiştir (1). Adjuvan GnRH agonist tedavisinin ayrıca, seçilmemiş subfertil kadınlarda kanıtlanmış hiçbir faydası yoktur ve süperovülasyonu indüklemek için gerekli gonadotropin miktarını ve süresini artırabilir. GnRH agonisti/antagonisti ve eksojen gonadotropinlerle kombine tedavi, IVF sıkluslarında kontrollü over hiperstimülasyonu için uygulanan standart tedavi olmasına rağmen, ovulasyon indüksiyonu için tek başına gonadotropin stimülasyonuna göre kanıtlanmış bir avantajı yoktur (1).

Gonadotropin tedavisinin monitörizasyonu

I. Serum estradiol seviyeleri

Stimülasyona ovaryan tepkiyi en iyi şekilde yansıtmak ve verimli bir bilgi akışı sağlamak için gonadotropinler genellikle akşamları, tipik olarak 17:00 ile 20:00 arasında uygulanır ve sabah erken saatlerde serum östradiol ölçümleri alınır. Sonuçlar genellikle gün ortasına kadar gözden geçirilebilir ve doz ve tedavi süresi

ile ilgili yeni talimatlar ve bir sonraki planlanmış değerlendirme, o günün akşam dozu gelmeden önce planlanır. Genel olarak, ortalama çapı yaklaşık 10 mm'den küçük olan foliküller nispeten daha az ölçülebilir östrojen üretir ve foliküller büyüdükçe ve olgunluğa yaklaştıkça giderek daha fazla salgırlar. Genellikle, östradiol seviyeleri sabit bir hızda yükselir, pik foliküler gelişmeye ulaşılmadan önceki günlerde yaklaşık olarak her 2-3 günde bir ikiye katlanır. Daha sık veya daha dik bir artış eğimi, stimülasyon düzeyini artırma veya azaltma ihtiyacını gösterir. Doğal ovulasyon siklusunda, östradiol seviyeleri, LH dalgalanmasından hemen önce 200 ila 400 pg/mL arasında zirve yapar. - Ayrıca klinisyenler, daha küçük foliküllerin sayısını, boyutunu ve bunların serum estradiol konsantrasyonuna daha az ancak toplu katkılarını da dikkate almalıdır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, siklus doğurganlığı serum östradiol seviyeleri ile artar; ne yazık ki, çoğul gebelik ve hiperstimülasyonu riskleri de beraberinde artmaktadır. Mevcut gonadotropin stimülasyon rejimleri ile, genellikle en iyi sonuçlar, östradiol konsantrasyonları 500 ila 1.500 pg/mL arasında zirve yaptığında elde edilir; 200 pg/mL'nin altındaki seviyelerde gebelik nadirdir.

II. Ultrasonografi

Normal overyan siklusta, antral foliküller siklusun 5-7. günlerinde tanımlanabilir ve dominant folikül 8-12. günlerde ortaya çıkar, daha sonra yaklaşık 1-3 mm/gün büyür (en hızlı olarak 1-2. günlerde, ovulasyondan hemen önceki günler) ve LH dalgalanması meydana geldiğinde ortalama çapı yaklaşık 20-24 mm ölçülür; daha küçük foliküllerin çapı nadiren yaklaşık 14 mm'yi geçer. Spontan siklusların %5-10'unda iki preovulatuvar folikül gelişebilir.

Eksojen gonadotropinle uyarılan sikluslarda, baskın foliküller benzer bir lineer büyüme paterni sergiler, ancak daha küçük bir ortalama çapta ve daha geniş bir boyut aralığında olgunluğa ulaşır. Foliküler çap arttıkça ovulasyon olasılığı artar. hCG uygulamasından sonra seri ultrasonografi ile değerlendirildiğinde, 14 mm ve daha küçük foliküllerde nadiren ovulasyon olurken, bunların yaklaşık %40'ı 15-16 mm, %70'i 17-18 mm, %80'i 19-20 mm boyutundadır ve bu boyutlar ve üzerindeki foliküllerde ovulasyon olma ihtimali çok yüksektir. hCG genellikle çoklu ovulasyon riskinin yüksek olduğu ve tedavi amacının unifoliküler ovulasyon olduğu durumlarda uygulanmamalıdır.

Bazal ultrasonografide bir veya daha fazla over kisti saptandığında, genellikle tedaviyi ertelemek en iyisidir. Over kistlerinin varlığında stimülasyon siklusları daha az başarılıdır, çünkü muhtemelen yeni ortaya çıkan ve gerileyen kistik foliküllerden ayırt edilmesi zor olabilir ve bu da yorumlamada hatalara yol açar.

Fekundabilite, serum östradiol konsantrasyonları ile ilişkili olan endometrial kalınlık ile artar ve siklus takibinde endometriyal kalınlığın ölçümlerinin de değerli olduğu düşünülmektedir. 23 çalışma ve 3846 kadını içeren, ovaryan stimülasyonu ve IUI uygulamasını karşılaştıran 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde, gebelik oluşan ve oluşmayan kadınlar arasında benzer endometriyal kalınlık bildirirken, gebelik oluşan grubun çok kısıtlı bir bölümünde endometriyal kalınlığın, hCG ile indüklenen ovulasyon gününde, 7 mm' den az olduğu bildirilmiştir (58).

Gonadotropin tedavisinin riskleri ve kullanımını kısıtlayan durumlar

Açıkça daha yüksek maliyetlere ve lojistik gerekliliklere ek olarak, doğru monitörize edilmeyen gonadotropin tedavisi bazı riskler doğurabilir. Bunların başında çoğul gebelik ve OHSS riskleri gelmektedir. En deneyimli klinisyenler tarafından bile hiçbiri tamamen önlenemez, ancak dikkatli yönetim ile her iki risk de azaltılabilir.

Son yıllarda dikkatlerin çoğu ART merkezlerinde embriyo transferi uygulamalarına odaklanmış olsa da, tedaviye bağlı çoğul gebeliklerin yarısından azı IVF'den kaynaklanmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, çoğul gebeliklerin çoğunluğu, ovulasyon indüksiyonu ve süperovülasyon için ekzojen gonadotropin tedavisinden kaynaklanmaktadır. Gonadotropinler, hipogonadotropik hipogonadizmi ve oral antiöstrojene dirençli anovülasyonu olan infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu ve subfertil kadınlarda ve tedaviye yanıt olarak ovüle olan ancak nihayetinde gebe kalamayan kadınlar da dahil olmak üzere açıklanamayan infertilitesi olanlarda kasıtlı süperovülasyon uygulanmalıdır.

OHSS, hafif hastalıktan ağır hastalığa kadar geniş bir patofizyolojik spektruma sahip, eksojen gonadotropin ve klomifen sikluslarını takiben rapor edilen bir klinik tablodur. Sendrom çoğu zaman kendi kendini sınırlar ve birkaç gün içinde tablo düzelir ancak gebeliğin oluştuğu sikluslarda daha uzun süre devam edebilir ve ya komplike olabilir. OHSS'de, vasküler geçirgenlikte artış ve intravasküler alandan ekstravasküler alana sıvı şifti gerçekleşir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, renin-anjiyotensin sisteminin elemanları ve diğer sitokinler dahil vazoaaktif maddelerin artan miktarları tabloya aracılık eder (59). Ortaya çıkan hipovolemi, hemokonsantrasyona ve tromboz riskinde artışa yol açar. Serum estradiol seviyeleri ve gelişen foliküllerinin sayısı ile ve luteal faz desteği için ovulasyondan sonra ek hCG dozları uygulandığında olgularda OHSS riski artar.

Ne yazık ki, artan fekundabilite ile çoğul gebelik ve overyan hiperstimülasyon riskleri arasında en iyi dengeyi sunan yanıt parametreleri net olarak tanımlanmamıştır ve tartışmalıdır. Serum östradiol konsantrasyonları, gelişen over folikülle-

Tablo 2. GnRH agonist ve antagonist preparatları

Preparat	Preparat	Doz	Uygulama yolu
GnRH agonistleri	Leuprolid (Lucrin, Lupron)	0.5 mg 3.75–11.25 mg	Subkutan Subkutan, intramuskuler
	Triptorelin (Decapeptyl, Gonapeptyl)	0.1 mg 3.75 mg	Subkutan Subkutan, intramuskuler
	Buseralin (Suprecur, Suprefact)	0.2–0.5 mg	İnhalasyon, Subkutan
	Naferelin (Synarel)	0.2–0.6 mg	İnhalasyon
	Goserelin (Zoladex)	3.6–10.8 mg	Subkutan, implant
GnRH antagonistleri	Cetrorelix (Cetrotide)	0.25 mg 1-7'lik, 3 mg	Subkutan

rinin toplam sayısı ve azalan anne yaşı ile birlikte çoğul gebelik riski artar, ancak daha büyük preovulatar foliküllerin sayısı ile iyi bir korelasyon göstermez. Bazıları tedaviyi yönlendirmek ve çoğul gebelik risklerini sınırlamak için kullanılabilir çeşitli siklus iptali kriterleri önermiştir. Serum östradiol seviyeleri yaklaşık 900-1, 400 pg/mL'nin üzerine çıktığında veya ultrasonografide 10–14 mm'den büyük dört ila altıdan fazla folikül veya ≥ 15 mm'den fazla üç folikül ortaya çıktığında hCG'yi yapmamak ve bu kriterleri uygulamak, olası risklere karşı koruyucudur. Ancak bu şartların tüm eksojen gonadotropin ile uyarılan siklusların üçte birinde siklus iptaline sebep olduğu bilinmeli ve siklusun hasta bazlı kar- zarar oranının dikkate alınarak yönetilmesi gerekmektedir.

GnRH Analogları

GnRH analogları GnRH reseptörleriyle etkileşen dekapeptidlerdir. Aminoasit sekansındaki bazı aminoasitlerin yer değiştirmesiyle doğal hormona göre yarı ömrü ve kompetansı uzamış moleküllerdir. GnRH agonistleri ve antagonistlerinin klinik kullanıma girmesiyle, prematür LH yükselmesini baskılanarak, folliküler 'recruitment'ı iyileştirilerek ve elde edilen oosit sayısını artırarak siklus iptal oranlarını azaltması sağlanmıştır.

GnRH agonistleri

GnRH; dekapeptid yapıdadır (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly. NH₂) hipotalamik nöronlar tarafından prekürsör polipeptidler halinde salınır (1). Kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve bu özellikleri 5-6, 6-7 ile 9-10 numaralı

aminoasitler arasındaki bağların çabuk yıkılmasına bağlıdır. Altı numaralı aminoasitin pozisyonunun veya C terminaline glisin-amid yerleştirilmesi uzun yarılanma ömrüne sahip GnRH agonistlerinin ürteilmesini sağlamaktadır (60). Tek doz agonist yaklaşık 12 saat süre ile hipofizin gonadotrop kısmında GnRH reseptör bağlanma kapasitesinde hızlı bir şekilde düşüşe neden olur (61). Bu down-regülasyon, hücre membran reseptörüne yüksek bağlanma affinitesi gösteren agonist molekülü aracılığıyla olur. Stabilize reseptör-hormon kompleksi hücre içine geçer, proteoliz ile yavaş bir şekilde yıkılır, bu reseptör kaybı hipofizer FSH ve LH miktarında ve salınımında düşüşe neden olur. (62) Etki 'reversible'dir. Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında ovulasyon tetikleme aşamasından önce gerçekleşen prematür LH yükselmesi, IVF için gerekli olan yeterli sayıda oosit maturasyonunun indüksiyonuna engel olur ve sonuç olarak IVF siklusu başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir (63). GnRH agonistlerinin kullanım amacı, IVF sikluslarında overyan stimülasyonun sonuçlarını negatif etkileyen LH konsantrasyonlarındaki dalgalanmayı ve prematür LH yükselmesini ortadan kaldırmaktır (64). GnRH agonistleri ile uzun süreli down regülasyonu sonucu tüm foliküllerin gelişiminin eksojen olarak verilen gonadotropinlerle indüklenmesi yani foliküllerin seçilme ve kohortun endojen kontrolünün ortadan kaldırılması sağlanır. Down-regülasyon etkisi, inhalasyon, günlük tek enjeksiyon veya değişken sürelerde etkili kalıcı depo formları ile sağlanabilir.

GnRH Antagonistleri

GnRH hormonundaki aminoasitlerin yer değiştirilmesiyle üretilmektedirler. İlk kuşak GnRH antagonistlerinde, doğal insan GnRH diziliminin 1, 2 ve 6. pozisyonlarında değişiklik yapılmıştır. 2. konumdaki His'in 3. konumdaki Trp ile değişimi sebebi ile klinik kullanımını kısıtlayan anafilaktik tepkimeler ile sonuçlanan histamin salınışı da artmıştır. Üçüncü kuşak GnRH antagonistleri ise doğal insan GnRH diziliminin 1, 2, 3, 6 ve 10. pozisyonunda değişiklik yapılarak elde edilmiştir; bu bileşiklerden iki tanesi (cetorelix ve ganirelix) histamin salgılanmasına neden olmamaktadır. GnRH'nin 6. konumundaki D-Arg ile doğal D-ureidoalkyl yer değiştirmesi ile istenmeyen anafilaktik etkileri bertaraf edilen bu iki ilaç, günümüzde klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır.

GnRH antagonistleri ilgili reseptöre bağlandıktan sonra kompetatif inhibisyon yaparlar ve fizyolojik GnRH'ın bağlanmasına izin vermezler. Bu sebeple agonistlere göre çok daha ani bir teropatik etki ortaya çıkar ve 24-72 saat içinde tüm etkinliklerini gösterirler. Flare up etkisi ve reseptör kaybı yoktur. Gonadotropin-

Tablo 3. GnRH agonist ve GnRH antagonistlerinin karşılaştırılması

	GnRH Agonist	GnRH Antagonist
Etki	Pituiter bezde down-regülasyon	GnRH reseptörlerinin hızlı blokajı
Pituiter bezin supresyonu için gereken süre	2-4 hafta	8 saat
Etkinin geçme süresi	2-6 hafta	Hemen
Uygulama şekli	Subkütan, intranazal	Subkutan, intramüsküler
Doz (mg)	0.1	0.25
Uygulama süresi	Yaklaşık 4 hafta	Yaklaşık 4-7 gün
Kist oluşumu	Mümkün	Yok
OHSS insidansı	Yüksek	Düşük
Kullanılan gonadotropin miktarı	Yüksek	Düşük

lerin regülasyonu, yarı ömürleri ve biyoaktif formlarının farklı olması sebebi ile FSH'ya kıyasla LH salınımının baskılanmasına daha fazla etkilidirler. İntramus-küler veya subkutan uygulanabilirler.

IVF sikluslarında kullanılan GnRH protokolleri

GnRH - 'Long' protokol

1980'lerin sonlarında uzun etkili GnRH agonistlerinin piyasaya sürülmesi, endojen hipofiz gonadotropin sekresyonunu baskılamak ve böylece ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasında erken bir LH dalgalanmasını önlemek için araçlar sağlayarak ART'de overyan stimülasyon yaklaşımında devrim yaratmıştır. Bir GnRH agonisti ile adjuvan tedavi, sık serum LH ölçümleri ihtiyacını ortadan kaldırdı ve önceden oosit toplanmasından önce tüm IVF döngülerinin yaklaşık %20'sinin iptal edilmesini gerektiren erken luteinizasyon korkusunun önüne geçmekte ciddi fayda sağlamıştır. Çok sayıda klinik çalışma, over cevabı ve gebelik oranlarının, tek başına ekzojen gonadotropinlerle uyarılan döngülerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (65, 66).

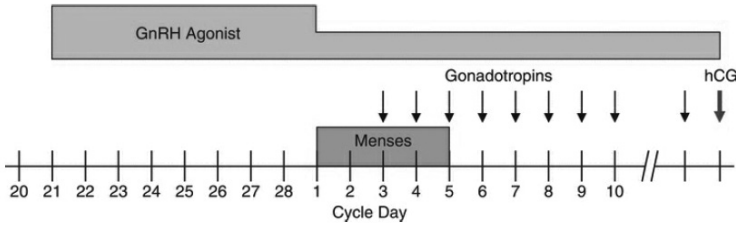
Önemli avantajlarından biri, gonadotropin uyarısına yanıtı köreltmesi ve foliküler gelişimi uyararak için gereken gonadotropin tedavisinin dozunu ve süresini artırmasıdır. İlave gonadotropinlerin ve agonistin kendisinin birleşik maliyetleri, toplam tedavi maliyetini önemli ölçüde artırır. Bununla birlikte, GnRH agonistleri dezavantajlardan daha fazla avantaja sahip olduğundan, uzun protokol IVF sikluslarında standart overyan stimülasyon rejimi haline gelmiştir

GnRH agonist tedavisi, döngünün 21. Gününde başlayacak şekilde programlanabilir, ancak çoğu klinisyen ovulasyonun gerçekleştiğini serum progesteron konsantrasyonunu ölçerek doğrulamayı tercih eder. Amenoreik kadınlarda, adetlerin başlangıcını kontrol etmek için oral kontraseptifler (OK) kullanılabilir ve GnRH agonist tedavisine, kesilmelerinden 1 hafta önce başlanır. Löprolid asetat (SC enjeksiyonu ile uygulanır) en yaygın kullanılan GnRH agonistidir (60).

Löprolid için tedavi rejimi, yaklaşık 10 gün boyunca günde 1.0 mg ile veya mens başlamasına veya gonadotropin stimülasyonu ile başlar, daha sonra ovulasyon tetiklenene kadar günde 0.5 mg'a düşer. GnRH agonistinin daha uzun etkili depo formunun (leuprolide, goserelin) tek doz uygulaması kolaylık sağlar, ancak kanıtlar, agonistlerin depo formları kullanıldığında gerekli toplam gonadotropin stimülasyonu dozunun ve süresinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir (60). Gonadotropin stimülasyonu, hipofiz down regülasyonunun sağlandığı doğrulandıktan sonra başlar (serum estradiol seviyesi <30-40 pg/mL, >10 mm çapında folikül yok). Daha uzun tedavi sürelerine ihtiyaç duyulan kadınlarda, over kisti gelişebilir. Overyan kistlerin önemi tartışmalıdır. Genel olarak, mevcut kanıtların ağırlığı, kist geliştiren veya baskılamayı sağlamak için daha uzun süreli GnRH agonist tedavisine ihtiyaç duyan kadınların, gonadotropin stimülasyonuna daha kötü yanıt vermeye eğilimli ve gebelik elde etme olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir (60).

Eksojen gonadotropinlerin uygulama dozları yaşa, over rezerv testinin sonuçlarına, vücut ağırlığına ve önceki siklulardaki cevaba göre, günlük 150 ila 300 IU üriner FSH (uFSH), rekombinant FSH (rFSH) veya üriner menotropinleri (hMG) şeklinde uygulanır. Çok sayıda klinik çalışma ve meta-analiz, GnRH agonist ön tedavisi olsun veya olmasın, uFSH, rFSH veya hMG ile uyarılan döngülerdeki sonuçları karşılaştırmış ve bir gonadotropin preparatının diğerlerine göre üstünlüğünü gösteren bir kanıt olmadığı bildirilmiştir (67).

GnRH agonisti ile down regülasyondan sonra kalan düşük LH seviyeleri, yalnızca uFSH veya tek başına rFSH ile uyarılan çoğu kadında normal foliküler gelişimi desteklemek için yeterlidir çünkü LH reseptörlerinin sadece yaklaşık %1'i normal steroidogenez seviyelerini sürdürmek için yeterlidir (68). Ancak, sadece FSH ile tedavi edilen bazı kadınlarda, LH seviyeleri belirgin şekilde düşük olabilir (<1 IU/L). Bu tür siklularda, gerekli gonadotropin stimülasyonunun dozu ve süresi daha yüksek, pik estradiol seviyeleri daha düşüktür ve oosit ve embriyo sayısı azaltılabilir (1). Literatür bu anlamda özetlendiğinde, overyan stimülasyon sırasında ek rLH veya hMG'den yararlanabilecek bir kadın grubu olabilir. Bu tür kadınları tanımlamak için güvenilir bir yöntemin yokluğunda ve hMG kullanımının canlı doğum oranlarını artırabileceğini öne süren kanıtlar ışığında, birçok



Şekil 4. GnRH – Long protokol (60)

klinisyen, tek başına FSH ile uyarıma kıyasla FSH ve hMG ile kombine uyarıyı tercih etmektedir (60).

Stimülasyona yanıt, serum estradiol ve transvajinal ultrasonografinin seri ölçümleri ile izlenir. İlk estradiol seviyesi genellikle, seçilen gonadotropin dozunun ayarlanması gerekip gerekmediğini belirlemek için 3-5 günlük stimülasyondan sonra yapılır. Genel prensip olarak stimülasyon, en az iki folikülün ortalama çapı 17-18 mm olana kadar devam eder. Çoğu kadın için 7-12 günlük stimülasyon yeterlidir. Endometriyum, stimülasyon sırasında endometriyal kalınlık (orta sagittal düzlemde ölçülen iki tabakanın toplam kalınlığı) ölçülerek izlenir. Yapılan çalışmalarda, endometriyal kalınlığın 8-9 mm veya daha fazla olduğunda veya trilaminar görüldüğünde sonuçların iyi; endometriyumun kalınlığı 6-7 mm'den az olduğunda veya hCG uygulamasının yapıldığı gün homojen görüldüğünde kötü sonuçların kötü olduğunu bildirilmiştir (60). Genel olarak, endometriyal ölçüm rutin yapılıyor olmasına rağmen, faydası belirsizliğini korumakta, optimal bir eşik değer bulunmamaktadır (60).

GnRH – ‘Flare’ protokol

“Kısa” veya “flare” protokol, hem bir GnRH agonistine yanıtın kısa başlangıç agonistik fazından hem de uzun süreli tedaviden kaynaklanan baskılamadan yararlanmak için tasarlanmış alternatif bir stimülasyon rejimidir. Standart kısa protokolda, siklusun 2-4. günü löprolid asetat (günde 1.0 mg) ile başlanır ve 3. Gün 0.5 mg/g gonadotropin stimülasyonu ile devam edilir (60).

Menstrüasyon ilk günü belli değil ise, bir oral kontraseptifile (OK) ile kontrole alınmalıdır. Bu protokol ayrıca, korpus luteumun kurtarılmasından kaynaklanan, serum progesteron ve androjen seviyelerinde önemli bir artışa neden olabilir ve bu durum oosit kalitesini, fertilizasyonu ve gebelik oranlarını olumsuz etkileyebilir.

“OK mikrodoz GnRH agonist flare” stimülasyon rejimi, standart kısa protokolün bir OK (günde bir hap) ile 14-21 günlük ön overyan baskılama ve ardından

3. gün başlayan mikrodoz löprolid tedavisini (günde iki kez 40 µg) içeren bir varyasyondur. OK tedavisinin kesilmesinden 3 gün sonra leprolid başlanır. Leprolid tedavisinin 3. Gününde ise yüksek doz gonadotropin stimülasyonun geçilir. Daha doz ayarlamaları ve tetikleme endikasyonları diğer stimülasyon rejimleri ile aynıdır. Standart kısa protokole göre avantajı, serum progesteron veya androjen konsantrasyonlarında herhangi bir artışa neden olmamasıdır (60).

Kötü yanıt veren kadınlarda stimülasyon protokollerini karşılaştıran bireysel çalışmaların yanı sıra meta-analizler de çelişkili sonuçlar bildirmişlerdir (71, 72) Toplanan oosit sayısı veya gebelik oranları ile ilgili net bir avantajın olmaması ve gonadotropin tüketimine ilişkin açık bir dezavantajı olduğu göz önüne alındığında, olası asenkron hastalar dışında, uzun protokol 'düşük Over Rezervi' için ilk tercih olmamalıdır (60). Kısa GnRHa protokolleri, GnRH antagonist protokollerine kıyasla benzer gonadotropin tüketimi ile ortalama olarak 0, 5 oosit kadar küçük olsa da istatistiksel anlamlı önemli ölçüde daha yüksek sayıda oosit sağlıyor gibi görünmektedir (73). Bu nedenle, ikisi arasındaki tercih, gereken enjeksiyon sayısı ve ilaç maliyeti dikkate alınarak yapılabilir.

GnRH Antagonist Protokoller

Reseptör down regülasyonu yoluyla gonadotropinleri GnRH'ye karşı duyarsızlaştırarak önce hipofiz gonadotropin salgısını uyaran ve daha sonra inhibe eden uzun etkili agonistlerin aksine, antagonistler GnRH reseptörünü doza bağlı yarışmacı bir tarzda bloke eder, benzer flare etkisine sahip değildir ve gonadotropin supresyonu neredeyse anında gerçekleşir.

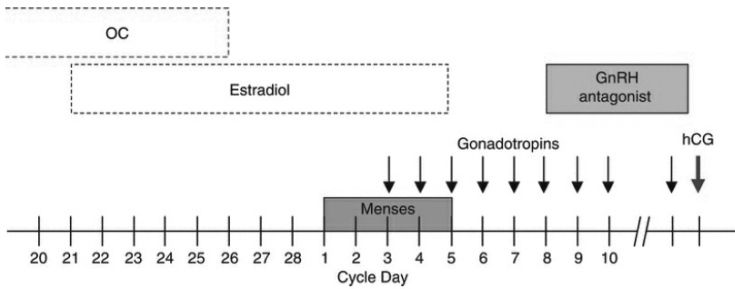
GnRH antagonistleri, agonistlere göre çeşitli potansiyel avantajlar sunar. İlk olarak, bir antagonist için tedavi süresi, bir agonist için olduğundan önemli ölçüde daha kısadır. Tek amacı erken endojen LH artışını önlemek olduğundan ve etkileri hemen olduğundan, tedavi, foliküler gelişimin geç dönemlerine (5-6 günlük gonadotropin stimülasyonundan sonra), östradiol seviyeleri yükseldikten sonraya ertelenebilir. Böylece bir agonistle tedavi edilen kadınlarda ortaya çıkabilecek östrojen eksikliği semptomlarını ortadan kaldırır. İkincisi, agonistlerin gonadotropin stimülasyonuna overyan yanıtı baskılayıcı etkisi de ortadan kaldırıldığından, gerekli gonadotropin stimülasyonu için toplam doz ve süre azaltılır (60). Aynı nedenle, GnRH antagonist stimülasyon protokolleri, standart bir uzun protokolle tedavi edildiğinde zayıf yanıt veren kadınlara fayda sağlayabilir (60). Üçüncüsü, agonistlerin flare etkisini ortadan kaldırarak, foliküler kist gelişiminde önüne geçmektedir. Son olarak, antagonistlerin kullanımıyla ilişkili şiddetli OHSS riski de agonistlere göre daha düşük görünmektedir (74). OHSS riski, GnRH antago-

nisti ile uyarılan döngülerde bir GnRH agonisti tetikleyicisinin kullanılmasıyla daha da azaltılabilir, bu seçenek GnRH'de mevcut değildir. GnRH antagonistlerinin bazı potansiyel dezavantajları vardır. Küçük günlük dozlarda uygulandığında, öngörülen tedavi rejimine sıkı sıkıya uyulması esastır. Ayrıca, antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlerden daha fazla baskırlar. Genel olarak, kullanım kolaylıkları ve karşılaştırılabilir sonuçları nedeniyle, antagonist protokoller dünya çapında uzun GnRH agonist protokollerinden daha yaygın olarak kullanılmaktadır (60).

Klinik kullanım için mevcut iki GnRH antagonisti, ganireliks ve cetrorelix, eşit derecede güçlü ve etkilidir (60). Her ikisi için de, erken LH artışını önlemek için minimum etkili doz subkutan olarak uygulanan günlük 0.25 mg'dır. Tedavi protokolü sabitlenebilir ve 5-6 günlük gonadotropin stimülasyonundan sonra başlayabilir veya önde giden folikül çapı yaklaşık 13-14 mm'ye ulaştığında planlanabilir (60). Bireyselleştirilmiş tedavi rejimi genellikle daha az toplam doz gerektirir ve daha iyi sonuçlar verebilir.

Alternatif olarak, tek doz cetrorelix (3.0 mg), 96 saat boyunca bir LH artışını etkili bir şekilde önleyecektir. Stimülasyonun 6-7. gününde verilirse, etkili baskılama aralığı çoğu kadında (%75-90) hCG uygulamasının yapıldığı günü kapsayacaktır; geri kalanı, hCG tedavisinin yapıldığı gün sona erecek şekilde, gerektiğinde ek günlük dozlar (0.25 mg) alabilir (60). Agonist protokollere benzer şekilde, antagonist protokollerde gebelik oranları düşük bildirilse de (76), mens başlangıcını kontrol etmek için, tedaviye başlamadan en az 5 gün önce sona eren bir OK ile ön tedavi planlanabilir.

Tek bir retrospektif çalışmaya dayalı olarak, adet döngüsünün 2. veya 3. gününden başlayarak mikronize estradiol (günde üç kez 2 mg, oral yoldan verilir), GnRH antagonist döngülerinde gonadotropinlerin başlangıcını programlamak için kulla-



Şekil 5. GnRH Antagonist Protokolü (60)

nılabilir. 'Poor responder' kadınlar için savunulan başka bir varyasyon, aynı amaç için geç luteal faz sırasında FSH'yi baskılamak için mikronize estradiol (günde iki kez 2 mg, oral olarak uygulanır, önceki döngünün 21. gününden başlayarak) kullanımınıdır ve gonadotropin uyarısının başlamasından önceki gün sona erdirilir veya gonadotropin stimülasyonunun ilk 3 günü boyunca devam eder (77).

PCOS'lu kadınlar karakteristik olarak yüksek tonik LH salgısı sergilerler ve standart ovulasyon indüksiyonu ile tedavi edildiklerinde erken LH dalgalanmalarına yatkındırlar. PCOS'lu kadınlar ayrıca ekzojen gonadotropinlerle agresif bir şekilde uyarıldığında OHSS geliştirme riski altındadırlar. Hem GnRH agonistleri hem de antagonistleri dolaşımdaki LH konsantrasyonlarını baskılayabilirken, antagonist döngülerde gözlemlenen daha küçük foliküler kohortlar, yüksek yanıt verme eğiliminde olan PKOS'lu kadınlarda OHSS riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Agonistlerden ziyade antagonistlerin kullanılması, nihai oosit olgunlaşmasını indüklemek için hCG yerine bir agonist kullanma fırsatı sağlar, böylece OHSS riskini daha da azaltır. Kullanılmakta olan antagonist tedavi rejimleri, PKOS'lu kadınlar için potansiyel dezavantajlara sahiptir. Tonik olarak yükselmiş LH seviyeleri, antagonist tedavisi başlayana kadar yüksek kalacaktır. Sonuç olarak, özellikle öncü folikül 14 mm veya daha fazlasına ulaşana kadar antagonist tedavi kesilirse, LH seviyeleri erken yükselebilir. Ayrıca, kanıtlar erken foliküler gelişim sırasında artan LH maruziyetinin zararlı olabileceğini ve düşük gebelik oranlarına yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir (78). Teoride, bir OK ile ön tedavi, uyarı başlamadan önce LH ve androjen düzeylerini baskılayarak, erken foliküler gelişim sırasında maruziyeti azaltarak ve antagonist tedavisi başlamadan önce LH düzeylerinin yükselme riskini azaltarak oldukça yararlı olabilir. OK supresyonu ve daha sonra antagonist tedavisi, gonadotropin stimülasyonuna foliküler yanıtı sınırlamaya yardımcı olurken, nihai oosit maturasyonunu tetiklemek için bir agonist kullanma seçeneğini saklı tutar. Bununla birlikte, yeni bir transfer girişiminde bulunulursa OK ön tedavisi daha düşük gebelik oranları ile ilişkilendirilebilir (60).

OVULASYONUN TETİKLENMESİ

Bu amaçla uygulanabilecek ajanlar;

I. HCG (üriner/recombinant)

II. R-LH

III. GnRH agonistleri

IV. Dual trigger (oosit toplama işleminden 35-37 saat öncesi GnRH agonist+HCG eş zamanlı)

Hem LH hem de HCG'nin LH/HCG reseptörlerine bağlanıp aktive etmesi nedeniyle KOS'ta endojen LH yerine oosit matürasyonunu sağlamak amacıyla bolus HCG kullanılmaktadır (79). Ancak HCG'nin yarı ömrü (günler) endojen LH'dan (saatler) çok daha uzundur. Bu nedenle bolus HCG enjeksiyonu uzun süreli luteotropik etki sonucu çok sayıda korpus luteum oluşumuyla birlikte OHSS gelişimine yol açabilir. Daha kısa yarı ömrü olan r-LH'nın üriner HCG ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tek doz r- LH'nın (15.000-30.000 IU) final oosit maturasyonunu sağlamada HCG kadar etkin olduğu, HCG ile karşılaştırıldığında OHSS insidansında anlamlı azalma sağladığını gösterilmiştir (80).

Folikül maturasyonunun tamamlanmasını takiben, foliküler gelişimin son aşamalarını uyarmak için hCG (5.000–10.000 IU) uygulanır. Piyasada HCG'nin üriner ve rekombinant preparatları mevcuttur. Yakın zamanda yayınlanan rekombinant ve üriner HCG'nin karşılaştırıldığı bir Cochrane metaanalizinde canlı doğum ve devam eden gebelik oranları açısından iki ajan arasında fark olmadığı bildirilmiştir (81). Şu anda mevcut olan rekombinant hCG formunun eşdeğer dozu 250 µg'dir.

Oosit olgunlaşması, hipofiz down regülasyonu olmaksızın tek bir GnRH agonisti bolusu ile de tetiklenebilir. GnRH agonist enjeksiyonu doğal döngüde olduğu gibi endojen bir FSH dalgalanmasının eşlik ettiği bir endojen LH dalgalanması yaratır (60). Bir GnRH agonisti bolusu tarafından tetiklenen LH artışı, endojen LH dalgalanmasından daha kısa sürelidir, korpus luteayı desteklemek için yetersizdir ve geleneksel hCG tetikleyicisine göre daha düşük implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkilidir. Agonist tetikleme hızlı luteoliz ile sonuçlandığından, ya OHSS'yi önlemenin bir yolu olarak tek başına ya da aynı anda LH ve FSH dalgalanmalarını taklit ederek oosit kalitesini iyileştirmek için "dual trigger" olarak adlandırılan hCG tetikleyicisi ile birlikte kullanılır. Bununla birlikte, ikili tetiklemenin IVF sonucunu iyileştirip iyileştirmediği henüz tartışmalıdır (60).

Ovulasyonun tetiklendiği gün artan progesteron düzeylerinin düşük gebelik oranları ile ilişkili olduğu açıktır (82). Progesteron yükselmesi, stimülasyona yüksek tepkisi olan kadınlarda daha yaygındır ve yüksek progesteron düzeylerinin olumsuz etkilerinin birey bazlı değişiklik gösterdiği görülmektedir. Büyük boyutlu bir çalışmaya göre, serum progesteron düzeyi ≤ 4 oositli kadınlarda 1.5 ng/mL'yi, normal yanıt verenlerde 1.75 ng/mL'yi ve 'high responder' kadınlarda ise 2.25 ng/mL'yi aştığında gebelik oranlarının düştüğü bildirilmiştir (82). Foliküler faz progesteron yükselmesi olan sikluslarda elektif krioprezervasyon düşünülmelidir (60).

Overde aşırı büyüme, her boyutta çok sayıda folikül oluşumu ve serum estradiol konsantrasyonları belirgin şekilde artışı (>5.000 pg/mL), gerçekleşmişse

OHSS riski önemli ölçüde artar (60). “High- responder” kadınlarda OHSS riskini azaltmak için yapılabilecekler aşağıda özetlenmiştir.

- Siklus iptali
- Tetiklemeden sonra 7 güne kadar bir dopamin agonisti uygulanması
- GnRH analog tedavisinin devam ettiği, 1-3 gün içinde gonadotropin stimülasyonunun yapılmayacağı olgularda, östradiol seviyeleri makul seviyelerde iken tetikleme yapılması
- GnRH antagonist stimülasyon döngülerinde, oosit maturasyonu için ovaryan yanıtının durumuna bağlı, küçük bir doz hCG ile veya tek başına ovulasyonu tetiklemek için bir GnRH agonisti uygulanması
- Oosit toplama ve fertilizasyon ile devam etmek, ancak transfer yerine tüm embriyoları dondurmamak
- Gelişen OHSS'nin klinik belirti ve semptomlarını gözlemleyebilmek için transferin 5 güne kadar ertelenmesi
- Endojen LH seviyelerini azaltarak korpus luteanın hızlı ölümünü sağlamak için oosit toplandıktan sonra birkaç gün boyunca günlük GnRH antagonistinin uygulanması

GnRH antagonist sikluslarında GnRH agonist ile ovulasyonun tetiklenmesi, OHSS riskini minimize eder, bu nedenle ‘high responder’ grupta tercih edilen protokol bu olmalıdır (60). Bununla birlikte, hiçbir strateji şiddetli OHSS'nin tam olarak önlenmesini sağlayamaz.

‘Poor responder’ grupta ise durum daha komplikedir. Yüksek doz gonadotropin stimülasyonuna rağmen az sayıda folikül geliştiren (<3-5) veya nispeten düşük pik estradiol düzeylerine (<500-1.000 pg/mL) sahip olan kadınları içerir. Bu grupta ise (60);

- Hastaya mevcut siklusta submaksimal doz verildiyse, daha yüksek dozlarda gonadotropin stimülasyonu ile başlayan ‘GnRH agonist - uzun protokol’ uygulanması
- Gonadotropin stimülasyonu başladıktan hemen önce veya hemen sonra GnRH agonisti dozlarının azaltılması veya kesilmesi
- Standart veya mikrodoz “flare” protokolü ile tedavi
- Uzun etkili bir agonist yerine bir GnRH antagonist kullanılması

Bir yaklaşımın diğerine göre etkililiğini gösteren yüksek kaliteli kanıtların olmaması nedeniyle, stimülasyon protokolünün stimülasyon süresi, toplam gonadotropin tüketimi ve ilaç maliyeti, hasta dostu olma ve olası yan etki profilleri gibi diğer faktörler göz önünde bulundurularak her bireyin ihtiyaç ve arzularının şekillendirdiği protokoller planlanmalıdır.

ÖZET

- ** Klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyonu için klinisyenler tarafından en yaygın kabul gören ilaçlardan biridir çünkü kullanımı kolay, etkili ve büyük ölçüde güvenlidir. Yakın takip gerekmez ve maliyeti düşüktür. Aromataz inhibitörlerinin ise yarı ömrünün kısa olması ve östrojen reseptör antagonisti olmaması nedeniyle klomifen sitrata göre infertilite tedavisinde daha uygun bir profile sahiptir. Mevcut veriler, özellikle PKOS'lu anovulatar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak tedavi olarak letrozolün klomifenden daha etkili olduğunu ve komplikasyon veya yan etkilerde önemli bir artış olmadığını göstermektedir.**
- ** Günümüzde, fertilité ile uğraşan bir hekim çok geniş gonadotropin preparatlarından seçim yapabilmektedir. Gonadotropin preparatlarının içinde farklı pek çok FSH izoformunun olduğu bilinmekte ve bu preparatlar saflık ve LH aktivitesi açısından da farklılıklar gösterebilmektedir. İzofom profilleri arasındaki farklılıkların, tedavi sonuçlarında anlamlı klinik etki yaratmadığı, canlı doğum oranları açısından bu farklılıkların göz ardı edilebilecek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Hangi ajanın, hangi protokole uyularak uygulanacağı klinisyenin deneyimi, preparatın ulaşılabilirliği, kullanımının kolaylığı ve maliyetine bağlı olarak hasta bazlı değerlendirilmelidir.**
- ** Uzun etkili GnRH agonistleri; reseptör down regülasyonu yoluyla gonadotropinleri GnRH'ye karşı duyarsızlaştırarak önce hipofiz gonadotropin salgısını uyarıp ve daha sonra inhibe ederken, antagonistler GnRH reseptörünü doza bağlı kompetatif bloke eder ve gonadotropin supresyonu neredeyse anında gerçekleşir. GnRH antagonist tedavisinde, tipik olarak etki hemen başlar ve tedavi süresi kısadır. Antagonist preparatlarda, agonist uygulamalarında izlenen flare (gonadotropin salınımındaki artış) etki yoktur ve agonistlere oranla şiddetli OHSS gelişimi riskinin daha az olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, kullanım kolaylıkları ve karşılaştırılabilir sonuçları nedeniyle, antagonist protokoller dünya çapında GnRH agonist protokollerinden daha yaygın olarak kullanılmakta olsa da, gebelik sonuçları yönünden birbirlerine üstünlük olduğunu iddia edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.**

REFERANSLAR

1. Taylor, H. S., Pal L, Seli E (2020). *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (9th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Section IV: Infertility: Induction of ovulation, s 2784- 2888.
2. Greenblatt, R. B., Barfield, W. E., Jungck, E. C., & Ray, A. W. (1961). Induction of ovulation with MRL/41: preliminary report. *Jama*, 178(2), 101-104

3. Mikkelsen, T. J., Kroboth, P. D., Cameron, W. J., Dittert, L. W., Chungi, V., & Manberg, P. J. (1986). Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. *Fertility and sterility*, 46(3), 392-396Mş
4. Van Campenhout, J., Borreman, E. T., Wyman, H., & Antaki, A. (1973). Induction of ovulation with cislomiphene. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 115(3), 321-327.
5. Dickey RP, Holtkamp DE (1996). Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reproduction Update*, 2(6), 483.
6. Kerin, J. F., Liu, J. H., Phillipou, G., Yen, S. C. (1985). Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61(2), 265-268.
7. Kettel, L. M., Roseff, S. J., Berga, S. L., Mortola, J. F., & Yen, S. S. (1993). Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 59(3), 532-538.
8. Marchini M, Dorta M, Bombelli F, Ruspa M, Campana A, Dolcetta G, Radici E. (1989) Effects of clomiphene citrate on cervical mucus: analysis of some influencing factors. *International Journal of Fertility*, 34, 154.
9. Roumen FJ. (1997). Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis. *Ned Tijdschr Geneeskde* 141, 2401
10. Asante A, Coddington CC, Schenck L, Stewart EA. (2013). Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility* 100:1610.e1
11. Haritha S, Rajagopalan G. (2003). Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles, *International J Gynaecology and Obstetrics*, 81, 287
12. Messinis, I. E., & Milingos, S. D. (1997). Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 3(3), 235-253.
13. Garcia, J., Jones, G. S., & Wentz, A. C. (1977). The use of clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*, 28(7), 707-717.
14. Athaullah, N., Proctor, M., & Johnson, N. (2002). Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
15. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. (1998). Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 2361.
16. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC (1999). Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 1617.
17. Correy JF, Marsden DE, Schokman FC (1982). The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Australian New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 22:18.
18. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, Goldman MB (2010). A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility Sterility*, 94:888, 2010.
19. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study (2011). Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005, *Journal of Human Reproduction*, 26:451
20. Carlier P, Choulika S, Efthymiou ML (1996). Clomiphene-exposed pregnancies—analysis of 39 information requests including 25 cases with known outcome. *Therapie*, 51, 532.

21. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS (1994). Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New England Journal of Medicine*, 331, 771.
22. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, et al (1996). Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertility Sterility*, 65, 13.
23. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. (2002). Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American Journal of Epidemiology*, 155:217.
24. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, et al.(2009). Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *American Journal of Epidemiology*, 169, 365.
25. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. (2004). Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 103, 785.
26. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. (2004). Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 103, 1194.
27. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al.(2004). Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertility Sterility*, 82, 405.
28. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. (2013). Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Systematic Reviews*, CD008215.
29. Smith, I. E., Fitzharris, B. M., McKinna, J. A., Fahmy, D. R., Nash, A. G., Neville, A. et al (1978). Aminoglutethimide in treatment of metastatic breast carcinoma. *The Lancet*, 312(8091), 646-649.
30. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, et al. (1989). Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 837, 2479-2485.
31. Mason, A. J., Berkemeier, L. M., Schmelzer, C. H., & Schwall, R. H. (1989). Activin B: precursor sequences, genomic structure and in vitro activities. *Molecular Endocrinology*, 3(9), 1352-1358.
32. Vendola, K., Zhou, J., Wang, J., Famuyiwa, O. A., Bievre, M., & Bondy, C. A. (1999). Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biology of Reproduction*, 61(2), 353-357.
33. Giudice, L. C. (1992). Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocrine reviews*, 13(4), 641-669.
34. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. (2018). Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51, 64
35. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice, *Journal of Obstetrics Gynecology*, 131:e194.
36. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. (2015). NICHD Reproductive Medicine Network, Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *New England Journal of Medicine*, 373:1230.
37. Tredway D, Schertz JC, Bock D, Hemsey G, Diamond MP, Anastrozole single-dose protocol in women with oligo- or anovulatory infertility: results of a randomized phase II dose-response study, *Fertil Steril* 95:1725.e1, 2011.
38. Lee, V. C. Y., & Ledger, W. (2011). Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation. *Clinical endocrinology*, 74(5), 537-546.
39. Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, Eid M. (2009). Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol, *Fertility Sterility*, 92:236.
40. Mitwally MF, Casper RF. (2002). Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor-responders. *Fertility Sterility*, 77: 776-780.
41. Healey, S., Tan, S. L., Tulandi, T., & Biljan, M. M. (2003). Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility and sterility*, 80(6), 1325-1329.

42. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. (2018). Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Systematic Reviews* (5), CD010287
43. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. (2018). Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51, 64.
44. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. (2006). Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertility Sterility*, 85, 1761.
45. Olijve W, de Boer W, Mulders JW, van Wezenbeek PM (1996). Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon), *Molecular Human Reproduction*, 2:371.
46. Olsson H, Sandstrom R, Grundemar L. (2014). Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 1299.
47. Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, van Wely M, Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Systematic Reviews* (2), CD005070
48. Butler SA (2003). hCG—mass units, molar conversions, and the standardization of biologic units, *Fertility Sterility*, 80, 1533; author reply 1533
49. McDonough PG (2003). hCG—mass units, molar conversions, and the standardization of biologic units, *Fertility Sterility*, 80, 1534
50. Schoot DC, Harlin J, Shoham Z, Mannaerts BM, Lahlou N, Bouchard P, et al. (1994). Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women. *Human Reproduction*, 9, 1237.
51. Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R (2012). Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols, *Journal of Endocrinologic Investigation*, 35, 996.
52. Messinis IE, Bergh T, Wide L (1988). The importance of human chorionic gonadotropin support of the corpus luteum during human gonadotropin therapy in women with anovulatory infertility. *Fertility Sterility*, 50, 31.
53. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M (2015). Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome, *Cochrane Database Systematic Reviews* (1), CD010290.
54. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. (2017). Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility* 107, 924.e5
55. Munch, E. M., Sparks, A. E., Zimmerman, M. B., Van Voorhis, B. J., & Duran, E. H. (2017). High FSH dosing is associated with reduced live birth rate in fresh but not subsequent frozen embryo transfers. *Human Reproduction*, 32(7), 1402-1409.
56. Fauser, B. B., & van Heusden, A. M. (1997). Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocrine reviews*
57. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O (1993). A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Human Reproduction*, 8, 764.

58. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, Hompes PGA, Lambalk CB, Mochtar MH, et al. (2017). Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 32, 1009.
59. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Abramov Y, Schenker JJ, et al. (1996). Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility Sterility*, 66, 66.
60. Taylor, H. S., Pal L, Seli E (2020). *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (9th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Section IV: Infertility: Assisted Reproduction Technologies, s 2889- 3046
61. Sandow, J., Rechenberg, W., Engelbart, K., Stoll, W., & Klante, G. (1985). Inhibitory effects of acute gonadotrophin stimulation on the reproductive system of male rats. *European Journal of Endocrinology*, 110(1_Suppl), S183-S183.
62. Pelletier, G., Dube, D., Guy, J., Seguin, C., & Lefebvre, F. A. (1982). Binding and internalization of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist by rat gonadotrophic cells. A radioautographic study. *Endocrinology*, 111(4), 1068-1076.
63. Diedrich, K., Diedrich, C., Santos, E., Zoll, C., Al-Hasani, S., Reissmann, T., ... & Klingmüller, D. (1994). Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 9(5), 788-791.
64. Kilani, Z., Dakkak, A., Ghunaim, S., Cognigni, G. E., Tabarelli, C., Parmegiani, L., & Filicori, M. (2003). A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Human Reproduction*, 18(6), 1194-1199.
65. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA (1992). The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Fertility Sterility*, 58, 888.
66. Daya S (2000). Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles, *Cochrane Database Systematic Reviews* (2), CD001299.
67. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W (2003). Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertility Sterility*, 80, 1114.
68. Chappel SC, Howles C (1991). Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Human Reproduction*, 6, 1206.
69. Zhao J, Zhang Q, Li Y (2012). The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reproduction Biology Endocrinology*, 10, 100.
70. Kuc P, Kuczynska A, Topczewska M, Tadejko P, Kuczynski W (2011). The dynamics of endometrial growth and the triple layer appearance in three different controlled ovarian hyperstimulation protocols and their influence on IVF outcomes, *Gynecological Endocrinology*, 27, 867.
71. Xiao J, Chang S, Chen S (2013). The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility*, 100:1594.e1.
72. Pu D, Wu J, Liu J (2011). Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human Reproduction*, 26, 2742.
73. Ata B, Seli E (2015). Strategies for controlled ovarian stimulation in the setting of ovarian aging. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33, 436.

74. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Lossl K, Roskaer J, Holland T, et al (2016). Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, 31, 1253.
75. Albano C, Smitz J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P (1997). Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertility Sterility*, 67, 917.
76. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO (2017). Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Systematic Reviews* (5), CD006109.
77. Fanchin R, Cunha-Filho JS, Schonauer LM, Kadoch IJ, Cohen-Bacri P, Frydman R, Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertility Sterility*, 79, 316.
78. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al (2003). Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertility Sterility*, 79, 873.
79. Gürkan T, Güleerman C, Özyer Ş (2017). Controlled ovarian stimulation in IVF cycles. *Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery*, 1(1), 42-53.
80. European Recombinant LH Study Group (2001). Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 2607.
81. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS (2016). Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 23, 4, CD003719.
82. Esteves SC, Khastgir G, Shah J, Murdia K, Gupta SM, Rao DG, et al (2018). Association between progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin trigger and pregnancy outcomes after fresh embryo transfer in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 9, 201.

6

LUTEAL FAZ DESTEĞİ SEÇENEKLER

Doç. Dr. Emre G. PABUÇCU, Dr. Mahmut YILMAZ

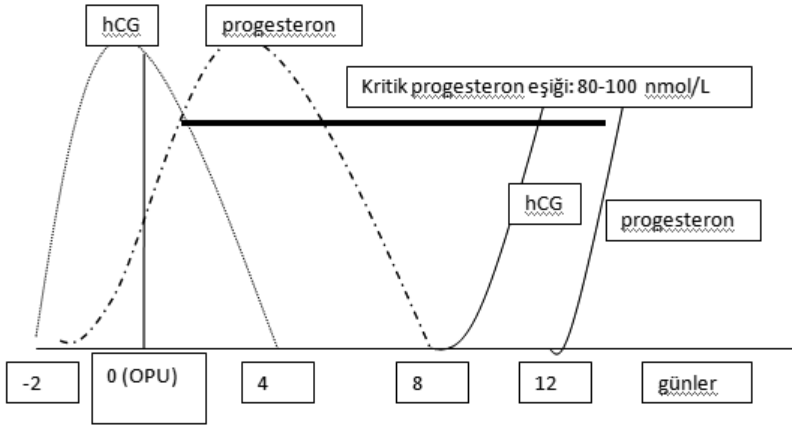
Giriş

Doğal yöntemler ile sağlıklı bir gebeliğin oluşabilmesi ve devamında bu gebeliğin yine sağlıklı bir şekilde devam edebilmesi için birtakım hormonların sırasıyla ve etkin bir şekilde görev almaları gerekmektedir. Yardımla üreme teknikleri (YÜT) ile de doğal olaylar taklit edilmeye ve en uygun hormonal mikroçevre yaratılmaya çalışılmaktadır. Sağlıklı bir implantasyon ve gebeliğin devamı için, uygun bir şekilde yapılanmış endometriyum ve bu hedef dokunun embriyo ile birtakım etkin diyalogu oldukça kritiktir. Embriyonun, sağlıklı bir şekilde implante olabilmesi için öncelikle **folliküler estrojen üretimi** ve sonrasında etkin bir **korpus luteum desteği** kilit rol oynarlar. Ancak, stimule in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında, doğal sıklıktan farklı olarak suprafizyolojik hormon düzeyleri sonucunda farklı dinamikler meydana gelmektedir. Stimule sikluslarda özetle;

- *oosit aspirasyonu aşamasında, progesteron üretiminde görev alacak olan luteinize granüloza hücrelerinin de aspirasyonu ve ani steroid hormon düşüşü*
- *folliküler fazdaki suprafizyolojik seviyedeki steroid hormonların negatif feedback ile pulsatil LH salgılanması üzerine inhibitör etki etmeleri*
- *prematür luteinizasyonu önlemek için kullanımda olan GnRH-agonistleri veya GnRH-antagonistlerinin, fizyolojik pulsatilitiyi baskılamaları meydana gelmektedir.*

Meydana gelen bu değişiklikler sonucunda, luteal faz aşamasında görece bir defekt meydana gelmekte ve böylelikle luteal faz desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu desteğin zamanlaması oldukça kritik olup, implantasyonun zarar görmemesi için optimal zaman diliminde başlanması gereklidir. Şekil-1'de, stimule sikluslarda kritik progesteron düzeyinin zamana göre değişimi özetlenmiştir (1).

Stimule IVF sikluslarındaki görece sorunlu luteal fonksiyonların düzeltilmesi için dışarıdan progesteron veya hCG gibi birtakım hormonların desteği gündeme



Şekil 1.

Tablo 1. Kanıt düzeyler

Ia	Randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) elde edilmiş sonuçların derlendiği meta analizler
Ib	En az 1 RKÇ
IIa	En az 1 tane iyi tasarlanmış randomize olmayan kontrollü prospektif çalışma
IIb	En az 1 tane iyi tasarlanmış quasi-deneysel çalışma
III	İyi tasarlanmış gözlemsel çalışmalar (korelasyon analizi, vaka-kontrol)
IV	Uzman görüşü

gelmiştir. Bu aşamadan sonra, luteal faz desteğinde seçenekler ve diğer kritik konular ile ilgili önermeler, kanıta dayalı tıp konseptine uygun olarak kanıt düzeylerine göre ele alınacaktır.

- **Stimule IVF sikluslarında luteal faz desteği gereksinimi**

Stimule sikluslarda, luteal faz desteği için progesteron kullanılması sonucunda, plasebo veya tedavisiz gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranları ortaya konulmuştur. Bu nedenle, stimule siklusların luteal dönemlerinde mutlaka progesteron ile desteklenmesi gereklidir (2) (kanıt düzeyi Ia).

- **Stimule sikluslarda, luteal faz desteği için ajan seçimi ve uygun dozlaşma**

Günümüzdeki seçenekler arasında, vajinal, oral veya parenteral progesteron uygulamaları, hCG uygulaması ve gonadotropin serbestleştirici hormon analogu

(GnRH-a) uygulaması bulunmaktadır. Günlük pratikte kullanım dozları aşağıdaki gibidir:

- 90 mg/gün progesteron-vajinal bioadheziv jel
- 100-800 mg/gün dozlarda mikronize progesteron-vajinal kapsül
- 25-100 mg/gün mikronize progesteron-intramuskuler uygulama
- hCG 1000-5000 IU/değişken sıklıkta parenteral uygulama
- 200-800 mg/gün mikronize progesteron-oral kullanım
- 25 mg liyofilize progesteron içeren kullanıma hazır şırıngalar (deri altı uygulama için)
- 20-40 mg/gün sentetik progesteron (didrogesteron)-oral kullanım

Luteal faz desteği amacı ile seçilecek ajanın değerlendirilmesinde en önemli parametreler; luteal desteğin *linik etkinliği* (implantasyon, klinik gebelikler ve canlı doğum oranları) ve *yan etki profilleridir*.

- **Luteal destek için hCG uygulaması:** Farklı dozlarda hCG kullanımının gebelikler üzerine olumlu katkıları ortaya konulmuştur. Ancak, bu kullanım ile OHSS riskinde belirgin artış öngörüldüğünden, luteal destek için rutin hCG uygulaması önerilmemektedir (2). (*kanıt düzeyi Ia*).
- **Oral mikronize progesteron:** Klasik bir yaklaşım olan oral uygulama için birtakım kısıtlamalar bulunmaktadır. Özellikle histolojik zamanlama-dating kavramında izlenen yetersizlikler, ilacın oral alımı takiben yarı ömrünün kısa olması (ortalama 6 saat), karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle biyoyararlanımının düşük olması (ortalama: %10) ve kullanım sonrası birtakım yan etkilerin izlenmesi (bulantı, baş dönmesi vs) nedeniyle, hem etkinlik hem de hasta uyumu sorunları nedeniyle ilk basamakta *rutin olarak önerilmemektedir* (2, 3) (*kanıt düzeyi IIa*).
- **Parenteral (intramuskuler-im) mikronize progesterone:** En bilinen luteal faz desteği ajanlarından olan im (25-100 mg/gün) progesteron uygulaması ile oldukça tatmin edici gebelik oranları elde edilmiş ve böylelikle birçok klinisyen tarafından rutin olarak benimsenmiştir (2) (*kanıt düzeyi Ia*). Etkin serum progesteron düzeyleri bu uygulama için avantaj gibi gözükse de, bu düzeylerin klinik gebeliklere herhangi bir katkı sağlamadığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra, günlük im enjeksiyon işlemine bağlı olarak izlenen birtakım olumsuz etkiler (steril apse, ağrı, alerjik reaksiyonlar) özellikle uzamış kullanımlarda hasta uyumunda sorunlar oluşturmaktadır. Kinisyenin tercihinine, alışkanlıklara ve hasta uyumuna göre ilk basamak olarak tercih edilebilen im uygulamalar için yukarıda sayılan olumsuzluklar göz önünde bulundurulmalıdır (2, 4). Son

zamanlarda subkutan (SC) liyofilize progesteron uygulanmaya başlanmıştır. Subkutan (SC)uygulama sonrası 1. saatte yüksek serum progesteron seviyelerine ulaşılabilir. Doz etkinliği karşılaştırmalarına göre, 25 mg/gün SC progesteron, 90 mg/gün progesteron jel ile benzer bir klinik etkinliği sağlar [19, 20]. Liyofilize SC progesteron, parenteral uygulamaları tercih eden merkezlerde daha iyi yan etki profili nedeniyle tercih edilebilir.

- **Vajinal jel veya kapsül uygulamaları:** Lokal yani vajinal progesteron uygulamasının en önemli avantajı, vajene yerleştirme sonrası uterustan ilk geçiş etkisi nedeniyle oldukça yüksek endometriyal düzeylere ulaşmasıdır. Bu düzey, parenteral uygulamaya göre daha yüksek saptanmış ve sonuç olarak optimal histolojik yapılanma sonuçları elde edilmiştir (5).
- ✓ **Progesteron jel:** Yapılan birden fazla RKÇ sonucunda, 90mg/gün (tek veya 2 doz) biyo-adeziv jel ile hem im kullanıma benzer klinik sonuçlar hem de daha yüksek hasta memnuniyeti elde edilmiştir (5, 6). Vajinal kapsül uygulaması ile karşılaştırıldığında, benzer etkinlik ancak daha yüksek hasta uyumu ortaya konulmuştur (6). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, luteal faz desteği için 90mg/gün vajinal progesteron jel kullanımını ruhsatlandırmıştır. *Özetle, hem klinik etkinlik hem de güvenlik ve hasta uyum profilleri açısından, vajinal 90mg/gün jel, standart luteal faz desteği için ilk basamakta önerilebilir (kanıt düzeyi Ia).*
- ✓ **Mikronize progesteron kapsül:** Yapılan RKÇ sonucunda, im uygulama ile eş etkinlik oluşturmak için düşük dozlar (100-200 mg/gün) yerine daha yüksek doz (600-800 mg/gün) ile luteal desteğin yapılması önerilmiştir (2, 6, 7). Bu dozlarda uygulandığında, 90mg/gün jel uygulamasına benzer klinik etkinlik ortaya konduğu bilinmektedir (8). *Özetle, uygun dozlarda kullanıldığında, luteal destek için ilk basamak olarak vajinal kapsül önerilebilir. (2) (kanıt düzeyi Ia).*
- ✓ **Oral sentetik progesteron:** Bu ajanlardan özellikle didrogesteron, belirli coğrafik bölgelerde luteal faz desteği amacıyla kullanılmaktadır. Günlük 20-40 mg dozlarında uygulanması ile, vajinal jel (90mg/gün) veya kapsül (600mg/gün) ile *benzer klinik etkinlik ortaya koyması ve hasta uyum profillerinin lokal uygulamaya alternatif yaratacak kadar iyi olması nedeniyle tercih edilebilir. Ancak, rutin kullanımda önermek adına daha fazla sayıda etkinlik ve güvenlik çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır (9) (kanıt düzeyi Ia).*

- ✓ Taze sıkluslarda luteal faz desteği verilmesi önerilmektedir (Ia)
- ✓ Taze sıkluslarda mid-luteal serum progesteron ölçümü ile ilgili kanıtı dayalı görüş birliği mevcut değildir.

- **Progesteron desteğinin başlanması için optimal zamanlama**

İmplantasyon penceresi kavramı göz önünde bulundurularak, luteal desteğin optimal zamanda verilmesi, implantasyon ve gebeliğin devamı için çok önemlidir. Çok erken veya çok geç verilmesi sonucunda, istenilen klinik sonuçlar elde edilemeyebilir. Yapılan RKÇ ve birden fazla gözlemsel çalışma sonucunda, *vajinal veya parenteral luteal faz desteğinin, oosit toplama işleminden 24-72 saat sonra başlanması, etkin klinik sonuçlar için önerilmektedir (5, 10) (kanıt düzeyi Ib).*

- **Luteal desteğin süresi**

Günlük pratikte çok çeşitli uygulamalar söz konusudur. Genellikle klinik deneyimlere dayalı olarak uygulamaların değişkenlik gösterdiği bu konu hakkında yapılan RKÇ ve diğer gözlemsel çalışmaların derlendiği meta-analize göre, ilk pozitif hCG testinden sonra verilen luteal desteğin gebeliklere ek bir katkısının olmadığı, abort oranlarını değiştirmedeği ortaya konulmuştur (11) (kanıt düzeyi Ia).

- **Luteal Fazda estrojen desteğinin rolü**

Her ne kadar luteal faz estradiol düzeyleri ve implantasyon oranları arasında korelasyonlar ortaya konulmuş olsa da, yapılan RKÇ ve bunların meta analizleri sonucunda, progesterona ek olarak estrojen verilen olgularda, canlı doğum oranları, devam eden gebelik oranları ve abortus oranları, sadece progesteron alan olgular ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle, *özel durumlar dışında, standart progesteron desteğine ek olarak estrojen verilmesi, gebeliklere olumlu katkı sağlamadığından, rutin olarak önerilmemektedir (2, 5) (kanıt düzeyi Ia).*

- **Luteal fazda GnRH-a kullanımının rolü**

Luteal dönemde, progesterona ek olarak GnRH-a kullanımının, korpus luteum fonksiyonlarına olumlu katkısının olabileceği, endometriyal reseptiviteyi iyileştirebileceği veya embriyo üzerine direkt olumlu etkisinin olabileceği hipotezleri üzerine yapılan RKÇ ve bunların meta analiz sonuçlarına göre, progesterona ek olarak GnRH-a verilmesi sonucunda *canlı doğum/devam eden gebelik oranları sadece progesteron alan gruplara göre daha yüksek saptanmıştır.* Abortus oranlarında farklılık saptanmamıştır (2) (kanıt düzeyi Ia). *Ancak, çalışmalardaki heterojenite nedeniyle, luteal desteğe rutin olarak GnRH-a eklenmesini önermek için daha fazla sayıda RKÇ gerek olduğu düşünülmektedir.*

- **Ovulasyon tetiklemasının GnRH-a ile yapıldığı ve embriyo transferi planlanan stimule siklularda luteal faz desteği**

Stimule siklusların en önemli komplikasyonu, son oosit maturasyonu için uzun yarı ömürlü (2 gün) hCG uygulamasına bağlı meydana geldiği kabul edilen

OHSS'dir. Bu istenmeyen komplikasyondan korunmak adına alınması gereken birincil önlemlerden biri de, antagonist siklularda, ovulasyon tetiklemesinin fizyolojik siklularda benzer şekilde yarı ömrü hCG'den çok daha kısa olan GnRH-a ile yapılmasıdır. Bu uygulama ile, OHSS insidansında belirgin azalma ortaya konulmasına karşın, kısa LH surge süresi nedeniyle luteolizis meydana gelmekte ve luteal fazdaki bu defekt nedeniyle gebelikler olumsuz etkilenmektedir. Bu durumun üstesinden gelmek adına, ovulasyon ve mid-luteal dönem arasında, tek veya ardışık olarak uygulanacak düşük doz hCG ile (ovulasyon günü GnRH-a ile eş zamanlı 1000IU veya oosit toplama günü 1500IU) luteal fazın yeteri kadar desteklendiği, standart stimule siklularda kadar gebelik ve abortus oranlarının ortaya konulduğu bilinmektedir (12). Alternatif olarak, yoğunlaştırılmış-kişiselleştirilmiş steroid desteği (im progesteron+oral estrogen) (13), rekombinant LH (14) veya çok düşük doz ardışık hCG uygulamaları (15) ile de, GnRH-a siklularda yeterli luteal destek sağlandığı ortaya konulmuştur. *Özetle, GnRH-a siklularda, sıklıkla da oosit toplama günü 1500 IU hCG desteği ve takip eden zaman diliminde standart luteal destek ile standart siklularda benzer gebelik profilleri elde edildiğinden, bu siklularda modifiye edilmiş luteal faz desteği önerilmektedir (kanıt düzeyi IIa).*

- **Taze embriyo transfer siklularda luteal faz desteği**

Taze ve donmuş embriyo transferlerinin luteal fazı, hormonal açıdan tamamen farklıdır. Taze embriyo transferi siklularda birden fazla korpus luteum bulunurken, dondurulmuş embriyo transferi siklularda en fazla bir tane korpus luteum bulunur veya bulunamaz. Embriyo transferinin zamanlamasına bağlı olarak luteal faz desteği değiştirilmelidir. Birden fazla korpus luteum oluşmasının beklendiği taze embriyo transferi siklularda hasta uyumu ve klinik etkileri göz önünde bulundurularak uygun formdaki progesteron preparatları kullanılır. Taze embriyo transferi siklularda progesteron desteğinin önemi konusunda fikir birliği olsa da, luteal desteğin süresine ilişkin uygulamada farklılık görülmektedir. Uzun süreli progesteron desteği yerine gebeliğin 4. Haftasında progesteron desteğinin kesilmesi, taze embriyo transferi siklularda gebelik ve düşük oranları açısından anlamlı sonuçlar göstermediğini öne süren 7 RKC'yı içeren yeni bir sistematik derleme ve meta analiz literatürde mevcuttur.

- **Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi siklularda optimal luteal faz desteği**

Bu konu hakkında yeterli sayıda RKC olmamakla birlikte, tartışmaların genel olarak odaklandığı nokta, donma-çözme siklularda optimal endometriyal

- ✓ *Stimule sikluslarda luteal faz mutlaka desteklenmelidir*
- ✓ *Stimule sikluslarda vajinal 90mg/gün jel veya 600-800mg/gün mikronize kapsül ilk basamak yaklaşım olarak önerilebilir*
- ✓ *intramuskuler progesteron (25-100mg / gün), klinisyen tercihinine göre ilk basamakta önerilebilir ancak hasta uyum sorunları göz önünde bulundurulmalıdır*
- ✓ *Sentetik bir progesteron olan didrogesteron'un oral 20-40mg/gün kullanımı, vajinal kullanım ile benzer sonuçlar ve hasta uyum profili sağladığından, ilk basamakta tercih edilebilir, ancak bu uygulama hakkında yeterli deneyim olmadığından dikkatle değerlendirilmelidir.*
- ✓ *Stimule sikluslarda, luteal faz desteği için progesterona ek olarak estrogen eklemenin klinik olarak etkinliği gösterilememiştir.*
- ✓ *Stimule sikluslarda (GnRH-a veya antagonist), luteal dönemde GnRH-a verilmesinin gebeliklere olumlu katkısı bulunmaktadır.*
- ✓ *Ovulasyon tetiklemesi GnRH-a ile yapılan ve embriyo transferi planlanan stimule sikluslarda, luteal faz desteğinin modifiye edilmesi gerekmektedir.*
- ✓ *Yaygın olarak kullanılan ajan hCG olup, 1000-1500IU dozlarda ve genellikle mid-luteal dönemde uygulanmaktadır. Bu konuda birçok modifikasyonu ele alan çalışmalar süregelmektedir.*

hazırlığın nasıl olması gerektiğidir. Elimizdeki RKÇ'ları ele alan meta analize göre, naturel, modifiye naturel veya hormon kullanılan sikluslar arasında, gebelik sonuçları açısından anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır (16). Naturel sikluslarda, vajinal progesteron desteğinin (800mg/gün mikronize progesteron) canlı doğum oranlarını artırdığı ortaya konulmuştur (17) (kanıt düzeyi IIa). Modifiye naturel olarak adlandırılan ve önde giden follikül çapı 17mm ve üzeri saptandığında hCG ile ovulasyonu tetiklenen sikluslarda, luteal faz desteği tartışmalıdır. Hormon sikluslarında ise, korpus luteum aktivitesi olmadığından luteal desteğe ihtiyaç vardır. Bu sikluslarda, retrospektif çalışmalara dayanarak 1x1 veya 2x1 vajinal jel ile im progesteronun benzer sonuçlar ortaya koyduğundan söz edilebilir (5) (kanıt düzeyi III). *Özetle, bu konuda yapılan çalışma sayısı eksik olmakla birlikte, naturel veya hormon kullanılan donma-çözme sikluslarında, etkin luteal destek için vajinal progesteron kullanımı (90-180mg/gün jel veya 800mg/gün mikronize kapsül) yeterli görünmekte ve önerilmektedir (kanıt düzeyi IIa-III).*

- ✓ *Dondurulmuş embriyo transferi sikluslarında, luteal faz desteğinin şekli, endometriyum hazırlığına göre değişebilir*
- ✓ *Endometriyum hazırlık protokolleri arasında gebelik anlamında bariz farklılıklar gözlenmemiştir (kanıt düzey Ia)*
- ✓ *Programlı (artifisyel) hazırlık yapılıyor ise, luteal fazın desteklenmesi gerekli ve önemlidir.*
- ✓ *Programlı (artifisyel) hazırlık yapılıyor ise, luteal fazın desteklenmesinde tek başına 400mg/gün vajinal progesteron kullanımının, parenteral desteğe göre gebelik kayıplarını artırdığına dair kanıt mevcuttur (Ib) (18)*
- ✓ *Programlı hazırlık sikluslarında, mid-luteal serum progesteron düzeylerinin >9-10ng/ml tutulması, gebelik kayıplarının azaltılması ve gebelik oranlarının artırılması için önerilmektedir (IIa)*

Referanslar

1. Yding Andersen C, Vilbour Andersen K. Improving the luteal phase after ovarian stimulation: reviewing new options. *Reprod Biomed Online* 2014;28(5):552-9.
2. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD009154
3. Bourgain, C., Devroey, P., Van Waesberghe, L., Smits, J., Van Steirteghem, A.C. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990;5, 537-43.
4. Miles, R.A., Paulson, R.J., Lobo, R.A., Press, M.F., Dahmouh, L., Sauer, M.V. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994;62, 485-90.
5. Yanushpolsky EH. Luteal phase support in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015;33(2):118-2.
6. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2596-9.
7. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; 92(1):163-9.
8. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010;94(6):2083-7.
9. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(2):161-70.
10. Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2014;29 Suppl 1:S1-14

11. Liu XR, Mu HQ, Shi Q, Xiao XQ, Qi HB. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:107
12. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013;28(9):2511-21.
13. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89(1):84-91.
14. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril* 2011;1;95(3):1174-7.
15. Andersen CY, Fischer R, Giorgione V, Kelsey TW. Micro-dose hCG as luteal phase support without exogenous progesterone administration: mathematical modelling of the hCG concentration in circulation and initial clinical experience. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(10):1311-18.
16. Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(5):458-70.
17. Bjuresten, K., Landgren, B.M., Hovatta, O., Stavreus-Evers, A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertil. Steril* 2011; 95, 534–7.
18. Devine K, Richter KS, Jahandideh S, Widra EA, McKeeby JL. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2021 Sep;116(3):633-643. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.013.

7

EMBRYO TRANSFERİ UYGULAMA ÖNERİLERİ

Prof. Dr. Cem FİÇİCIOĞLU, Op. Dr. Sabri Berkem ÖKTEN

İlk IVF gebeliğinin elde edilmesinin üzerinden 43 sene geçmiş olup IVF uygulamaları önemli ilerlemeler ve değişimler kaydetse de; embriyo transfer tekniklerinde bu zaman içinde köklü değişiklikler olmamıştır.

Tüp bebek tedavisi gören hastaların yaklaşık %80'i embriyo transfer(ET) aşamasına ulaşır, ancak bunların yaklaşık yarısı gebelikle sonuçlanır.

Embriyo transferinin başarısı ve gebelik oranları;

- ✓ embriyo kalitesi,
- ✓ endometrial reseptivite
- ✓ embriyo transfer tekniği gibi birçok faktöre bağlıdır (1).

Bir embriyo transferi prosedürünü başarılı olarak niteleyebilmek için;

- ✓ embriyoları uterusun içinde implantasyonun en iyi olacağı yere,
- ✓ en atravmatik şekilde yerleştirebilmek gerekmektedir.
- ✓ kötü transfer tekniğinin, yardımcı üremedeki tüm başarısızlıklarının % 30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (2).

Burada tedaviyi negatif etkileyecek ve potansiyel karşılaşılabilecek durumlar arasında;

- ✓ uterin kontraksiyon oluşması ile transfer edilen embriyoların hemen transfer sonrasında ya da daha geç bir dönemde serviksten atılması,
- ✓ servikal mukusun transfer katater ucunu tıkaması ya da enjeksiyon sırasında embriyoları yapışarak katater ile birlikte embriyoların dışarı çekilmesi,
- ✓ embriyoların uygun bir şekilde transfer kataterine yerleştirilmesine rağmen katater ucunun serviks internal ostian geçmemesi (*uteroservikal* açısı, *servikal stenoz*, *servikal kanalın distorsyonu* vs.) nedeni ile uterus içine enjekte edilememesi sayılabilir.

UTERİN KAVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gebelik oranlarını iyileştirmek için ET esnasında ultrason rehberliğinin faydası tartışılmıştır; en çok uygulanan teknik transabdominal ultrasondur (TA-US).

Ultrason eşliğinde ET'nin olası avantajları;

- ✓ düşük maliyet,
- ✓ kateterin ilerlemesinin iyi vizualize edilebilmesi,
- ✓ embriyoların prosedür sonunda istenen yere yerleştirilme olasılığını artırması olarak sayılabilir (3, 4, 5).

Dezavantaj olarak;

- ✓ ikinci bir operatöre ihtiyaç duyulması,
- ✓ zaman zaman daha uzun bir prosedür süresi gerekliliği
- ✓ hastanın mesanesinin dolu olmasına bağlı rahatsızlık hissinden bahsedilebilir (6).

TA-US eşliğiyle yapılan ET ile uterin fundusa transfer katater ucunun değdiği hissedilmesiyle yapılan "**clinical touch(CT)**" transferin gebelik oranları üzerine farkı kıyaslandığında ultrason eşliğinde yapılan transfer sonrası gebelik oranları (%26, 17 vs %21, 11) anlamlı olarak artmıştır. İki tekniğe, ektopik gebelik oranları (TA-US ET %1, 64 vs. CT %3, 29) ve düşük oranları (TA-US ET %9, 61 vs. CT %11, 76) açısından bakıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamış.

TA-US eşliğinde ET ile transvajinal ultrason (TV-US) eşliğinde yapılan ET'nin sonuçları karşılaştırıldığında ise tüm gebelik oranları (TV-US %46.54 vs. TA-US %45.43), devam eden gebelik ve canlı doğum oranları (TV-US %39, 62 vs. TA-US %35, 65), ektopik gebelik ve düşük oranları arasında da bir fark gözlenmemiştir (7).

2D ultrason ile 3D ultrason eşliğinde yapılan ET'lerin sonuçları kıyaslandığında ise iki grup arasında herhangi bir fark izlenmemiştir (8).

Mesane dolu olarak yapılan TA-US eşliğindeki ET'lerde görüntü kalitesinde artış sağlanır. ET'nin sonuçları üzerine etkisini tartışmak gerekirse, dolu mesane uteroservikal açığı yaklaşık %12 olarak düzeltirken gebelik oranları üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Fakat uteroservikal açı 60 derecenin üzerinde kalırsa gebelik oranlarının düştüğü de görülmüştür (9, 10).

- **TA-US eşliğinde ET günümüzde tercih edilmelidir, (7, 8, 9).**

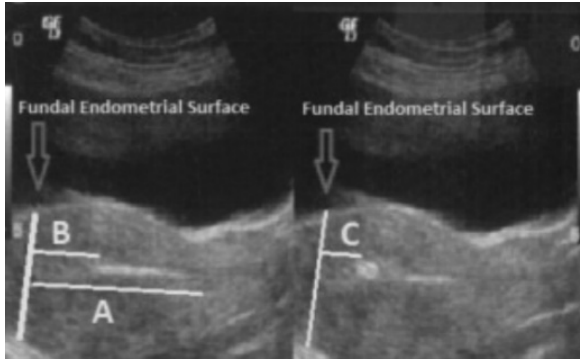
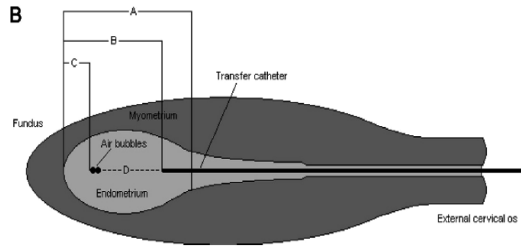
ET'de kullanılan katater dış guide'ının,

- ✓ internal osu geçerek endometriuma ilerlemesi implantasyonu ve gebelik oranlarını düşürdüğü düşürdüğü,
- ✓ internal ostan geride kalarak yapılan transferlerle internal osu geçerek yapılan transferlerdeki implantasyon oranları %14.8 vs. %11.8 ve tüm gebelik oranları %57.3 vs. %43.1 olarak izlenmiştir (11).

- Ultrason eşliğinde gerçekleştirilen ET’inde, kataterin dış guide’ı internal os seviyesini geçmeden yapılırsa başarı şansı çok daha yüksektir.

ET DERİNLİĞİ

“Transfer kataterinin fundusa olan mesafesi, transfer başarısını nasıl etkiler?”



Transfer katateri içine alınan ve embryo/embriyoları arasında bulunduran hava kabarcıklarının (air bubble) fundusa mesafesine bakarak implantasyon başarısı ve gebelik oranları araştırılmıştır. Friedman et.al yaptığı çalışmada kataterlere 25 µL kültür ortamı, 20 µL hava, 25 µL blastosist içeren ortam, 20 µL hava ve az miktarda ilave kültür ortamı yerleştirilmiş ve transfer sırasında abdominal ultrason ile air bubble'ların fundusa olan mesafesi ölçülmüştür. Sonuç olarak fundus-air bubble mesafesi <10 mm olan grupta gebelik oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (12, 13, 14, 15, 16, 17).

2014 senesinde ülkemizden Pınar Özcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma; transfer iç kateterinin ucunu endometrial fundal yüzeye 1, 5-2 cm uzaklığa yerleştirerek yapılan işlem sonrasında air bubble'ların endometrial fundal yüzeye mesafeleri kıyaslanmış, air bubble'ın fundus mesafesi <10 mm olduğunda gebelik ve klinik gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde en yüksek tespit edilmiş, 10-20 mm grubunda ve >20 mm grubunda ise sırayla giderek gebelik oranları daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada iç kateterin fundal endometrial yüzeye uzaklığının gebelik oranları ile ilişkisi olup olmadığı da araştırılmış; fakat anlamlı bir fark elde edilemediğinden literatürdeki diğer çalışmalarda da kabul edilen 1, 5-2 cm en uygun mesafe olarak açıklanmıştır (18).

Daha sonra yapılan çalışmalarda ise air bubble'ın transferden hemen sonra servikse doğru ilerlemesi gebelik oranlarını ve klinik gebeliği düşürdüğü yönünde olmuştur (19). Transferden hemen sonra ve 1. saat sonununda yapılan ultrason değerlendirmesi ile fundusa doğru ≥ 15 mm ilerleyen air bubble grubunda gebelik oranlarının arttığı izlenmiştir (20, 21).

- ***Air bubble'ın fundus mesafesi <10 mm olduğunda gebelik ve klinik gebelik oranları en yüksek tespit edilmiştir.***

DENEME(MOCK) TRANSFERİ

Mock transfer yapılmasının, endometriuma ek travma yaratacağı düşüncesiyle "Afterload tekniği / sonradan yükleme tekniği" kullanılabilir. Boş bir soft kateterin dış kılıfı, US rehberliğinde internal os hizasına veya daha öncesine kadar ilerletilir. İç kılıf yavaşça çıkarılır. Embriyo/-ların yüklü olduğu ikinci bir iç kılıf, embriyolog tarafından kateter dış kılıfı içinden yüklenir. Yeni getirilen iç kateter doktor tarafından yavaşça ilerletilir ve embriyo/-lar fundustan 1.5 cm uzağa bırakılır.

- ***Afterload teknik ile klinik gebelik oranlarının arttığı izlenmiştir (22, 23).***

SERVİKAL MUKUS

Bazı çalışmalarda mukusun temizlenmesinin gebelik sonuçlarına olumlu etkili olduğu söylene de (24); Cochrane derlemesinde mukusu temizlemenin gebelik sonuçları üzerine herhangi bir etkisi olmadığı yönündedir (10). Bu konuda yeterli veri yoktur.

KATETER TİPİ

- *Kateter tercihinin gebelik oranları üzerine etkisi araştırılmış ve yumuşak uçlu kateterlerin, gebelik oranlarını daha olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (25, 26, 27-30).*
- *Ekodens kateterler transfer süresini de anlamlı olarak kısaltmıştır; fakat ekodens kateter kullanımı ile gebelik oranları artmamaktadır (31, 32).*

KATETER YÜKLEME TEKNİĞİ

- *Kateter yüklemeinde kullanılan kültür medyumunu az miktarda (<10 µL) ise ya da az volümde olan medyum içinde hava kabarcıkları mevcut şekilde transfer yapılırsa gebelik oranlarının azaldığı bulunmuştur (33).*

ZOR TRANSFER

- ✓ Genellikle uzamış transfer süresi,
- ✓ kateterin yerleştirilmesinde birden çok deneme ihtiyacı olması,
- ✓ farklı bir katetere geçme ihtiyacı, zor transferlerde kullanılan kateterlere geçiş,
- ✓ tenekulum kullanım gerekliliği, hastanın rahatsızlık hissi olması,
- ✓ kanama ve kramp varlığında “Zor” transfer tanımı kullanılabilir. (25, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40).

Gebelik oranlarını düşürme riski vardır

UTERİN KONTRAKSİYONLAR

Embriyo transferi yapılan hastaların yaklaşık % 30’unda sık gerçekleşen bu kasılmaları (dakikada > 5) gebelik oranlarının önemli miktarda düşüşü ile ilişkilendirilmiştir (41, 42, 43).

- *Uterin kontraksiyonları azaltan farmakolojik ajanların kullanımının gebelik oranlarına etkisi hala araştırılmaktadır. Bu ajanlardan olan "Atosiban" erken doğumu engellemede efektif olarak kullanılan ve hastalar tarafından kolay tolere edilen kombine oksitosin/ vazopressin V1A reseptör antagonistidir. Bu ajanın, hayvan modelleri ile yapılan deneylerde embriyo için zararsız olduğu kanıtlanmıştır, klinikte kullanılıyor olsa da, kanıt zayıftır, (44).*

KATETERİ GERİ ÇEKME

- *Kateterinin transferden hemen sonra çekilmesi ile 60 saniye sonrasında (gecikmeli) çekilmesinin gebelik oranları arasındaki farkına bakılmış ve herhangi bir fark bulunamamıştır (45-47).*
- *Transfer kateteri 1 dakikadan kısa bir süre içinde 360 derece rotasyon yapılarak serviksten çekilen grup ile yapılmayan grup kıyaslanmış. Sonuçlarda gebelik oranları ve klinik gebelik oranları, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunsa da kanıt zayıftır (48, 49).*

KATETERDE EMBRİYO KALMASI

- *Embriyo retansiyonu ve retransfer uygulanmasının gebelik sonuçları üzerine etkisine bakıldığında gebelik oranları, klinik gebelik oranı ve implantasyon oranlarında bir fark bulunamamıştır (5, 51, 52-54).*

YATAK İSTİRAHATI

- *Yatak istirahati ET sonrası gerekli değildir (55, 56). Hastaların günlük rutinlerine dönemleri için teşvik edilmesi, onların tedavi ile alakalı stresle başa çıkma kolaylaştırıcaktır (56).*

HEKİM FAKTÖRÜ

- *ET gerçekleştiren hekimin deneyimi de önemlidir, (58, 59).*

Referanslar

1. Naaktgeboren, N., Dieben, S., Heijnsbroek, I. *et al.* (1998) Embryo transfer easier said than done. *Fertil. Steril.*, 70, S352.

2. Cohen, J. (1998) Embryo replacement technology. San Francisco 31 Annual post graduate course. ASRM.
3. Strickler et al. *Fertil Steril* 1985; 43: 54-61
4. Karavani, G., Ben-Meir, A., Shufaro, Y., Hyman, J.H., and Revel, A. Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2017; 107: 1159–1165
5. Lin, Y.H., Chueh, K.H., and Lin, J.L. Somatic symptoms, sleep disturbance and psychological distress among women undergoing oocyte pick-up and in vitro fertilisation-embryo transfer. *J. Clin. Nurs.* 2016; 25: 1748–1756
6. Teixeira, D.M., Dassunção, L.A., Vieira, C.V., Barbosa, M.A., Coelho Neto, M.A., Nastri, C.O., and Martins, W.P. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45: 139–148
7. Mauro Cozzolino, Amerigo Vitagliano, Maria Valentina Di Giovanni, Antonio Simone Laganà, Salvatore Giovanni Vitale, Mija Blaganje, Kristina Drusany Starič, Kobal Borut, Tito Silvio Patrelli, Marco Noventa Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis *Reprod Biomed Online.* 2018 May;36(5):524-542
8. Saravelos SH, Kong GW, Chung JP, Mak JS, Chung CH, Cheung LP, Li TC. A prospective randomized controlled trial of 3D versus 2D ultrasound-guided embryo transfer in women undergoing ART treatment. *Hum Reprod.* 2016 Oct;31(10):2255-60
9. Revelli A, Rovei V, Dalmaso P, Gennarelli G, Racca C, Evangelista F, Benedetto C. Large randomized trial comparing transabdominal ultrasound-guided embryo transfer with a technique based on uterine length measurement before embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):289-95
10. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007682)
11. Abdelmassih VG, Neme RM, Dozortsev D, Abdelmassih S, Diamond MP, Abdelmassih R. Location of the embryo-transfer catheter guide before the internal uterine os improves the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):499-503.
12. Waterstone J, Curson R and Parsons J (1991) Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet* 337, 1413
13. Coroleu, B., Barri, P.N., Carreras, O., Martinez, F., Parriego, M., Hereter, L. et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod.* 2002; 17: 341–346
14. Pope, C.S., Cook, E.K.D., Arny, M., Novak, A., and Grow, D.R. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril.* 2004; 81: 51–58
15. Pacchiarotti, A., Mohamed, M.A., Micara, G., Tranquilli, D., Linari, A., Espinola, S.M.B., and Aragona, C. The impact of the depth of embryo replacement on IVF outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24: 189–193
16. Tiras B¹, Polat M, Korucuoglu U, Zeyneloglu HB, Yarali H. Impact of embryo replacement depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1341-5
17. Friedman BE, Lathi RB, Henne MB, Fisher SL, Milki AA. The effect of air bubble position after blastocyst transfer on pregnancy rates in IVF cycles. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):944-7.
18. Ozcan Cenksoy P, Ficicioğlu C, Yesiladali M, Akcin OA, Kaspar C. The importance of the length of uterine cavity, the position of the tip of the inner catheter and the distance between the fundal endometrial surface and the air bubbles as determinants of the pregnancy rate in IVF cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jan;172:46-50.
19. Tiras B, Korucuoglu U, Polat M, Saltik A, Zeyneloglu HB, Yarali H. Effect of air bubble localization after transfer on embryo transfer outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Sep;164(1):52-4

20. Saravelos SH, Wong AW, Chan CP, Kong GW, Cheung LP, Chung CH, Chung JP, Li TC. Assessment of the embryo flash position and migration with 3D ultrasound within 60 min of embryo transfer. *Hum Reprod.* 2016 Mar;31(3):591-6
21. Fiçicioğlu C, Özcan P, Koçer MG, Yeşiladalı M, Alagöz O, Özkara G, Tayyar AT, Altunok Ç. Effect of air bubbles localization and migration after embryo transfer on assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):310-314.e1.
22. Yoldemir T, Erenus M. Does the timing of mock embryo transfer trial improve implantation in intracytoplasmic sperm injection cycles? *Gynecol Endocrinol.* 2011 Jun;27(6):396-400
23. Neithardt AB, Segars JH, Hennessy S, James AN, McKeeby JLEmbryo afterloading: a refinement in embryo transfer technique that may increase clinical pregnancy. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):710-4.
24. Mc namee P, Huang T, Carwile A. Significant increase in pregnancy rates achieved by vigorous irrigation of endocervical mucus prior to embryos transfer with Wallace catheter in an IVF-ET program(abstr.). *Fertil Steril* 1998;70 (Suppl 1): S228
25. R.T. Mansour M.A. Aboulghar. Optimizing the embryo transfer technique. *Human Reproduction*, Volume 17, Issue 5, May 2002, Pages 1149–1153)
26. Marconi G., Vilela M., Bello J., Diradourian M., Quintana R., and Sueldo C. Endometrial lesions caused by catheters used for embryo transfers (a preliminary report). *Fertil Steril.* 2003; 80: 363–367
27. Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2000 Jan;15(1):107-12.
28. Choe JK, Nazari A, Check JH, Summers-Chase D, Swenson K. Marked improvement in clinical pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer seen when transfer technique and catheter were changed. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2001;28(4):223-4.
29. Sallam HN, Agameya AF, Rahman AF, Ezzeldin F, Sallam AN. Impact of technical difficulties, choice of catheter, and the presence of blood on the success of embryo transfer--experience from a single provider. *J Assist Reprod Genet.* 2003 Apr;20(4):135-42.
30. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006 Mar;85(3):728-34.
31. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Belil I, Buxaderas R, Veiga A, Balasch J. Epub 2006 Mar 23. Effect of using an echogenic catheter for ultrasound-guided embryo transfer in an IVF programme: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2006 Jul;21(7):1809-15.
32. Allahbadia GN, Kadam K, Gandhi G, Arora S, Valliappan JB, Joshi A, Allahbadia S, Wolman I. Embryo transfer using the SureView catheter-beacon in the womb. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(2):344-50.)
33. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Pölz W, Tews G. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2001 Sep;76(3):630-2.
34. Mansour R. Embryo transfer technique. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, eds. *Textbook of Assisted Reproduction Techniques*. Fourth Edition. USA: Informa Healthcare; 2012. pp. 263-77.)
35. Arora P, Mishra V. Difficult Embryo Transfer: A Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2018 Jul-Sep;11(3):229-235)
36. Fiçicioğlu C, Aksoy E, Dolgun N, Devranoğlu B, Tasdemir S, Cubukçu A, Tavukçuoğlu S. The difficulties encountered with embryo transfer and the role of catheter choice in clinical pregnancy success rates in an IVF cycle. *Middle East Fertility Society Journal* Vol. 10, No. 1, 2005

37. De Placido, G., Wilding, M., Strina, I., Mollo, A., Alviggi, E., Tolino, A. et al. The effect of ease of transfer and type of catheter used on pregnancy and implantation rates in an IVF program. *J Assist Reprod Genet.* 2002; 19: 14–18
38. Moragianni VA, Cohen JD, Smith SE, Schinfeld JS, Somkuti SG, Lee A, Barmat LI. Effect of macroscopic or microscopic blood and mucus on the success rates of embryo transfers. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(2):570-3
39. Tiras B, Korucuoglu U, Polat M, Saltik A, Zeyneloglu HB, Yarali H. Effect of blood and mucus on the success rates of embryo transfers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;165(2):239-42
40. Phillips JA, Martins WP, Nastri CO, Raine-Fenning NJ. Difficult embryo transfers or blood on catheter and assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jun;168(2):121-8.
41. Richter N, Kubler K, Schmolling J, Kupka M, Reinsberg J, Ulrich U, van der Ven H, Wardelmann E, van der Ven K. Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri, *Mol Hum Reprod* 2004, vol. 10 (pg. 339 -346
42. Liedman R, Hansson SR, Howe D, Igidbashian S, McLeod A, Russell RJ, Akerlund M. Reproductive hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrhea compared with healthy subjects. *Gynecol Endocrinol.* 2008 Sep;24(9):508-13
43. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1968-74.
44. Pierzynski et al., 2007a. Pierzynski P, Gajda B., Smorag Z., Rasmussen A.D., and Kuczynski W.: Effect of atosiban on rabbit embryo development and human sperm motility. *Fertil. Steril.* 2007; 87: pp. 1147-1152
45. Martinez, F., Coroleu, B., Parriego, M., Carreras, O., Belil, I., Parera, N. et al. Ultrasound guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait. *Hum Reprod.* 2001; 16: 871–874
46. Sroga JM, Montville CP, Aubuchon M, Williams DB, Thomas MA Effect of delayed versus immediate embryo transfer catheter removal on pregnancy outcomes during fresh cycles. *Fertil Steril.* 2010 Apr;93(6):2088-90
47. Devranoglu B, Özdamar Ö, Çakıroğlu Y, Küçükbaş M, Eken MK, Doğer E. The Timing of Embryo Transfer Catheter Removal: Should It be Delayed or Done Immediately? A Prospective Randomized Trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(1):29-34.
48. Yayla Abide C, Ozkaya E, Sanverdi I, Bostancı Ergen E, Kurek Eken M, Devranoglu B, Bilgiç BE, Kilicci C, Kayatas Eser S. Prospective Randomized Trial Comparing Embryo Transfers of Cases with and without Catheter Rotation during Its Withdrawal. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(4):397-403.
49. Olgan S Dirican EK. The Effect of Instant Urinary Catheterization on Pregnancy Outcomes after Intracytoplasmic Sperm Injection and Embryo Transfer. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(6):563-568.
50. Visser D.S., Fourie F.L., and Kruger H.F.: Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Gen* 1993; 10: pp. 37-43
51. Lee H.C., Seifer D.B., and Sheldon R.M.: Impact of retained embryos on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2004; 82: pp. 334-337
52. Silberstein T., Trimarchi J.R., Shackelton R., Weitzen S., Frankfurter D., and Plosker S.: Ultrasound-guided miduterine cavity embryo transfer is associated with a decreased incidence of retained embryos in the transfer catheter. *Fertil Steril* 2005; 84: pp. 1510-1512

53. Nabi A., Awonuga A., Birch H., Barlow S., and Stewart B.: Multiple attempts at embryo transfer: does this affect in vitro fertilization treatment outcome? *Hum Reprod* 1997; 12: pp. 1188-1190
54. Vicdan K, Işık AZ, Akarsu C, Sözen E, Çağlar G, Dingiloğlu B, Tuncay G. The effect of retained embryos on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Sep;134(1):79-82.)
55. Purcell K.J., Schembri M., Telles T.L., Fujimoto V.Y., and Cedars M.I.: Bed rest after embryo transfer: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2007; 87: pp. 1322-1326)
56. Sharayu Gaikwad M.D., Nicolas Garrido Ph.D., Ana Cobo Ph.D., Antonio Pellicer M.D., José Remohi M.D. Bed rest after embryo transfer negatively affects in vitro fertilization: a randomized controlled clinical trial *Fertility and Sterility*, 2013-09-01, Volume 100, Issue 3, Pages 729-735.e2
57. Küçük M., Bed rest after embryo transfer: is it harmful? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013-04-01, Volume 167, Issue 2, Pages 123-126)
58. Shah D.K., Missmer S.A., Correia K.F.B., Racowsky C., and Ginsburg E.: Efficacy of intrauterine inseminations as a training modality for performing embryo transfer in reproductive endocrinology and infertility fellowship programs. *Fertil Steril* 2013; 100: pp. 386-391
59. Lauren Bishop M.D. Paul R. Brezina M.D., M.B.A. James Segars M.D. Training in embryo transfer: how should it be done? *Fertility and Sterility*, 2013-08-01, Volume 100, Issue 2, Pages 351-352

8

OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU YÖNETİMİ-KLİNİK UYGULAMA KILAVUZ

Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU, Dr. Berk ÖZGİT

Anahtar öneriler

1. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yalnızca sıkı ultrason takibi altında ve doğurganlık uzmanları tarafından denetlenerek gerçekleştirilmelidir.
2. OHSS olasılığını en aza indirmek için klinik olarak tüm çaba gösterilmelidir. Bu durum ortadan kaldırılamasa da, bunun nadir bir olay olmasını sağlamak için yüksek risk altında olduğu belirlenen kadınlarda doğru kılavuzların kullanılması ve uygun tedavi ayarlaması gerekmektedir.
3. Doğurganlık hizmetlerine katılan ve gonadotropinlerle yumurtalık stimülasyonu uygulanan kadınlar OHSS'nin risk ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.
4. Tedavi öncesinde yüksek riskli olarak tanımlanan ve Polikistik Over Sendromu (PCOS) olan tüm kadınlar, yaşa bakılmaksızın, OHSS riskini %50 azalttığı kanıtlandığı için antagonist tedavisi almalıdır.
5. OHSS riskinin yüksek olarak belirlendiği tüm durumlarda tedavi döngüsü iptal edilmeli ve ovulasyon indüksiyonu uygulanmamalıdır.
6. Seçilmiş hafif ve orta dereceli OHSS vakalarının, hastayı klinik ve hematolojik olarak izlemek amaçlı, düzenli ziyaretler sağlanarak hastaneye yatış olmadan izlenebilmesi mümkündür.
7. Şiddetli OHSS olarak kabul edilen vakalar ise yoğun izleme ve uzman bir ekibin bakımına ihtiyaç duymaktadırlar.
8. OHSS'li kadınların durumlarının ciddiyeti değerlendirilmeli ve belgendirilmelidir. Her vaka, belirlenmiş kriterlere göre sınıflandırılmalıdır.

9. Analjezi tedavisi için parasetamol uygundur. Bununla birlikte, steroid olmayan antienflamatuar ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.
10. Ağır OHSS vakalarının bakımı jinekologlar, danışman anestezi uzmanları ve kıdemli hemşire/ebelik personelinden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.
- 11 Yüksek OHSS riski taşıyan kadınlarda (toplama 25'ten fazla oosit ve/veya $E2 > 15.000$ pmol/L) embriyoların elektif kriyoprezervasyonu önerilmelidir.
12. OHSS riski taşıyan kadınlarda hCG luteal desteği kullanılmamalıdır.
13. OHSS, özellikle erken OHSS, modern klinik uygulamada nadir görülen bir durum olmalıdır. Bu nedenle yüksek riskli durumlarda "hepsini dondur" politikası uygulanmalıdır.

Giriş

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu oosit sayısını arttırmak için kullanılan tedavi sonrası gelişen infertilite tedavisinin bir komplikasyonudur. Tedavi altına alınan kadınların küçük bir kısmında ovaryan cevap amaçlanılandan daha fazla gelişmektedir ve spesifik bir patofizyolojisi olan bu sonuç meydana gelir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) overler infertilite tedavilerine (veya nadiren folikül stimüle edici hormon [FSH] reseptöründeki mutasyonlar) bağlı olarak aşırı uyarıldığında oluşur, intravasküler alandan kaynaklanan serumun üçüncü boşluğa, özellikle abdominal boşluğa kaymasıyla sonuçlanmaktadır. Önemli bir fiziksel ve psikolojik morbidite nedenidir. OHSS şiddetli formunda yaşamı tehdit eden bir rahatsızlıktır çünkü felç ve bir ekstremitenin perfüzyon kaybı dahil olmak üzere venöz ya da arteriyel tromboembolik olaylara neden olabilir. Anne ölümüne sebep olabilen bir hastalıktır. Çoğunlukla kendisini sınırlamakla beraber tedavisinde; destekleyici tedavi ve yakın takip yeterlidir. Ağır formlarda komplikasyon riskini azaltmak için hastayı hastaneye yatırmak ve tedavi uygulamak gerekmektedir.

Burada OHSS'nin patojenezi, klinik görünümü ve teşhisi gözden geçirilmektedir.

OHSS temel olarak Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonun (KOH) en ciddi komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Etyopatogenezinde artan vasküler permeabiliteye bağlı olarak abdominal distansiyon, büyümüş overler, batında asit toplanması gibi diğer komplikasyonları içermektedir. OHSS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılabilir değildir. Üçüncü boşluklara (hücreler arasındaki fonksiyonel olmayan alan) sıvı kaybı temel niteliğindedir. Bu durum artan kapiller permeabilitenin bir sonucudur. OHSS'nin başlıca nedeni FSH ile uygulanan overyan stimülasyon

sonrası verilen HCG'dir. Duyarlı hastada nihai foliküler olgunlaşma ve ovülasyonun tetiklenmesi için insan koriyonik gonadotropin (hCG) uygulanması OHSS için esas uyarıcı olup, overde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) aşırı ekspresyonuna, vazoaaktif-anjiyojenik maddelerin salınmasına, ve bazı sitokinler artan vasküler permeabiliteye, üçüncü boşluğa sıvı kaybına ve OHSS'ye yol açar. En çok batında asit görülmekle beraber daha nadir olarak da plevral ve perikardial efüzyon görülür. OHSS'nin akut fazında hipovolemi gelişir ve kan volumünde %20 kayıp oluşabilir. Elektrolit kaybı ile beraber serum osmolaritesi ve sodyum konsantrasyonu azalır.

OHSS genç, sağlıklı hastaları etkileyen iyatrojenik ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir rahatsızlıktır. Bunun yanında, işe gidememe, yatak istirahati veya şiddetli vakalarda hastaneye yatış ve yoğun tıbbi bakıma ihtiyaç duyulacağından OHSS önemli bir ekonomik yükü de beraberinde getirir.

OHSS'nin, hCG uygulandığı tarih baz alınarak ayrımı yapılabilen iki klinik formu vardır: Birincisi, erken başlangıçlı formu (hCG uygulanmasından sonraki ilk sekiz gün içerisinde oluşur) ve geç başlangıçlı formu (gebelik oluşumuyla beraber hCG üretiminin artması, hCG uygulanmasından dokuz gün ya da daha uzun süre sonra oluşur) [3].

Epidemiyoloji

Fertilite tedavisi alan hastalarda klinisyen her zaman OHSS riskine karşı öngörülü olmalıdır. Yüksek doz gonadotropin kullanımında ve daha agresif tedavi uygulandığında OHSS riski artmaktadır. OHSS'nin şiddetli formunun nadir görülmesine karşın, fertilite tedavisi gören genç kadınlarda nadir de olsa ölümle sonuçlanabilir.

- Zamanlanmış cinsel birliktelik ya da intrauterin inseminasyon için klomifen sitrat veya aromataz inhibitörleri ile ovülasyon indüklendiğinde, hafif OHSS ile uyumlu overyan büyüme oluşabilir, orta dereceli ve şiddetli OHSS daha nadir olarak görülmektedir [4].
- Hafif OHSS, sıklüslerin üçte birinde görülürken, orta ve ağır OHSS %3.1 - %8 oranında görülmektedir. [1, 5, 6].
- IVF vakalarında şiddetli OHSS vakalarının insidansının zaman içinde arttığı gözlenmiştir: 1987'de yüzde 0.06'dan 1996'da yüzde 0.24'e çıkmıştır.[5, 7].
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şiddetli OHSS insidansını tüm stimülasyon sıklüsleri için yüzde 0.2 ila 1 olarak tahmin etmektedir [9]. Bu yüzden, şiddetli OHSS halen nadir görülse bile, bazı çalışmalar bu komplikasyonun sıklığının artmakta olduğunu ileri sürmektedir [5, 7, 8].
- Çok nadir olarak OHSS gebelik sonrasında kendiliğinden gelişmektedir.(8a)

	Klinik Bulgu	Biyokimya
Hafif	<ul style="list-style-type: none"> Karın Şişkinliği Bulantı Kusma Diyare Büyümüş Overler 	<ul style="list-style-type: none"> Normal
Orta	Hafif Formun özellikleri ile birlikte USG da asit varlığı	<ul style="list-style-type: none"> Artmış HTC (>%41) Lökositoz (>15.000) Hipoproteinemi
Şiddetli	<ul style="list-style-type: none"> Klinik asit Şiddetli karın ağrısı Dirençli bulantı kusma Hızlı kilo alımı Plevral effüzyon Şiddetli dispne Oligüri anüri Senkop Venöz Tromboz 	<ul style="list-style-type: none"> -Hemokonstanrasyon Lökosit >20000 Serum kreatinin >1.6 Kreatinin Klirensi <50 ml /dk Hiponatremi <135 mEq/L Hiperkalemi > 5 mEq/L Artmış Karaciğer Enzimleri
Kritik	Şiddetli Form Özellikleriyle beraber <ul style="list-style-type: none"> Anüri, ABY Aritmi Perikardiyal Effüzyon ARDS, Masif Hidrotoraks Sepsis 	Şiddetli Formdan daha kötü lab bulguları.

Terminoloji

“Erken” OHSS genellikle hafif ve orta şiddettedir ve insan koriyonik gonadotropinin ovülatuar dozundan sonraki dört ila yedi gün içerisinde başlar. “Geç” OHSS tipik olarak konsepsiyon döngüsü ortamında hCG’nin ovülatuar dozundan en az dokuz gün sonra başlar.

Geç OHSS daha şiddetlidir çünkü gebeliğin yükselen hCG’si OHSS seyrini kötüleştirir. Erken semptomlar abdominal distansiyon ve muhtemelen over büyümesine ve abdominal sıvı toplanmasına bağlı olan ağrıdır.

Etyopatogenez

Spontan ovülatuar siklüslerde, hipotalamik-pitüiter mekanizmalar erken antral foliküllerin küçük bir miktarının rekrutmanı ile sınırlıdır, bunu siklüs ortasında lüteinize edici hormonun (LH) artışına bağlı olarak tek bir baskın folikülün seçilmesi ve yumurtlaması izler.

Normal menstrüel döngüde görülen geri bildirim mekanizmaları tarafından oluşturulan denge, insan koriyonik gonadotropin (hCG)'nin izlediği ekzojen gonadotropinlerin uygulanması ile bozulduğunda OHSS oluşur.

OHSS fizyolojik prosesin abartılması olarak görülebilir. OHSS aşamaları şu şekildedir.

- Çok sayıda küçük antral folikülün fonksiyonel kohorta alınması
- Çok sayıda büyük antral folikülün ovülasyona (veya lüteinizasyona) kadar devamlı geliştirilmesi
- hCG uygulanmasından sonra vasküler endotelial büyüme faktörünün aşırı miktarda üretilmesi
- Artan permeabilite ile abartılmış perifoliküler neovaskülarizasyon
- Foliküler sıvının ve büyük miktarda VEGF içeren perifoliküler kanın periton boşluğuna kaçması
- Kan damarlarının (sadece over içerisinde değil) fonksiyonel bozukluğu
- Üçüncü boşluğa intravaskülerden üçüncü kompartmana büyük miktarda sıvı kayması, "third spacing" olarak da bilinen bu olayın ödem, asit, hidrotoraks, azalan renal kan akışı ve/veya perikardiyal efüzyon gelişimiyle birlikte intravasküler hipovolemi ile sonuçlanması
- Kardiyak, renal, pulmoner ve karaciğer fonksiyonunun bozulması

Ovulatar hCG enjeksiyonu — Ekzojen insan koriyonik gonadotropin (hCG) uygulanması OHSS patojenezinde anahtar rol oynar. OHSS hCG'nin ovulatar dozu uygulanmadığı takdirde, gonadotropin stimülasyonuna karşı ovaryan yanıtın derecesinden bağımsız olarak oluşmaz [13, 14]. Ekzojen hCG granuloza hücrelerinde lüteinizasyonu indükler, bu da vasküler permeabiliteyi artıran VEGF gibi vazoaktif maddelerin üretimine yol açar

Bu gibi büyük bir lüteinizasyon genellikle hCG dışındaki ilaçlarla oosit olgunlaşmasının son basamaklarında elde edildiğinde gözlenmez (ör, gonadotropin-salgılatıcı hormon [GnRH] agonistleri) [15] hCG'nin etkisi yüksek biyolojik aktivitesiyle ilgili olup, endojen LH'ninkinden altı ila yedi kat daha fazladır (hCG'nin daha uzun yarılanma ömrü nedeniyle) [16].

VEGF/vasküler permeabilite — hCG uygulaması sonrasında pek çok maddenin artan vasküler permeabilite nedeni olduğu gösterilmiştir, fakat vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) başlıca rolü oynuyor gibi görünmektedir [15, 17-23]. VEGF proliferasyon ve anjiyojenezi indüklemek üzere direkt olarak endotelial hücreler üzerinde etki gösteren heparin bağlayıcı proteinler ailesinin bir üyesidir. VEGF mRNA ve protein ovülasyon sonrasında foliküler gelişimin geç döneminde granuloza ve teka tarafından eksprese edilmektedir. Şiddetli OHSS'si

olan hastalardan alınan asit sıvısı üzerinde yapılan çalışmalar VEGF'nin başlıca kapiler permeabilite ajanı olduğunu göstermiştir [24].

VEGF serum konsantrasyonları OHSS riski geliştirme riski ve formunun şiddeti ile pozitif şekilde koreledir hCG uygulaması sonrasında granuloza-lutein hücrelerindeki VEGF reseptörü 2 (VEGFR-2)'nin insanlarda olduğu doğrulanmıştır [21].

Artan kapiler permeabilite ve üçüncü boşluğa sıvı kayması genellikle overlerle ve batin boşluğu ile sınırlıdır. Ek olarak, oosit bağıışı sonrasında hamile kalan hastalarda yüksek serbest VEGF düzeyleri olmasına karşın OHSS görülmemektedir.

VEGF-VEGFR-2 kompleksinin vasküler permeabiliteyi artırma basamakları hakkında çok az şey bilinmektedir, fakat endotelial hücre-hücre birleşme yerlerine bulunan elementler rol oynayabilir.

Nadir nedenler — Bazen, OHSS ovülasyon indüksiyonu ve in vitro fertilizasyon (IVF) ortamları dışında oluşur. Bu vakalarda OHSS endojen gonadotropinlerin (hCG) veya gonadotropin benzeri moleküllerin (tiroit stimüle edici hormon TSH) yüksek üretimi veya endojen gonadotropinlere (folikül stimüle edici [FSH] reseptördeki mutasyonlar) artan hassasiyetin sonucu olabilir. Nadiren şiddetli OHSS formları ekzojen gonadotropin uygulamasının dışında görülebilir.

- **FSH reseptör genindeki mutasyonlar** – Gebelik sırasında şiddetli, tekrarlayan spontane OHSS pek çok raporda tarif edilmiştir. Bu durumlarda OHSS FSH reseptörünün ligand spesifitesinin genişlemesiyle sonuçlanan bir mutasyona bağlıdır, böylece endojen hCG ile stimülasyona imkân verir. Gebelik sırasında FSH reseptörünün persistan stimülasyonu aşırı foliküler rekrutman ve sonraki ovaryan hiperstimülasyon ile sonuçlanmıştır.
- **Foliküler büyümeye dahil olan diğer genlerdeki mutasyonlar** – OHSS riskiyle korele olan tekli nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) tanımlanmıştır. İki çalışmada kemik morfogenetik protein (BMP) sekansındaki varyasyonlarda, 15. gen daha yüksek OHSS geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir. *BMP15* normalde FSH reseptör ekspresyonunu inhibe eder; mutasyonlar bu normal mekanizmayı baskılayabilir ve OHSS riskini artırabilir.
- **Anormal şekilde yüksek hCG düzeyleri** – Anormal şekilde yüksek endojen hCG düzeyleri sonucu olarak OHSS molar gebeliklerde veya diandrik ya da dignik triploidilerde görülebilir.
- **Menopoz öncesi kadınlarda gonadotrop adenoma**– Pek çok vaka raporu menopoz öncesi kadınlarda gonadotrop adenomalardan kaynaklanan FSH'nin ovaryan hiperstimülasyonla sonuçlandığını tarif etmektedir.
- **Anormal şekilde yüksek TSH düzeyleri** – Gonadotropinlere yapısal olarak benzeyen moleküller eğer yüksek konsantrasyonlarda mevcutsa (hipotiroid-

dizindeki TSH gibi), reseptörlerini işgal edebilir ve gebelik sırasında hiperstimülasyona yol açabilir.

- **FSH'nin ektopik hipersekresyonu** – FSH'nin pankreatik nöroendokrin tümörden kaynaklanan ektopik hipersekresyonu 26 yaşındaki bir kadında ovaryan hiperstimülasyonu ile sonuçlanmıştır. Ameliyata girmiştir ve patolojik inceleme FSH beta-alt ünitesini ve alfa-alt ünitesini eksprese eden iyi farklılaşmış nöroendokrin tümörü göstermiştir. Operasyon sonrasında semptomları iyileşmiş ve serum FSH normalleşmiştir

Risk Faktörleri

Tablo 1 OHSS Risk Faktörleri

Primer Risk Faktörleri

- OHSS öyküsü
- Polikistik Over Sendromu
- Pozitif Biyomarkerlar
- Yaş <30

Sekonder Risk Faktörleri

- Yumurtalık hacminin artması
- Düşük vücut kitle indeksi (BMI)
- Yüksek dozda FSH
- toplanan çok sayıda oosit (>25)
- hızla yükselen ve/veya yüksek östradiol seviyeleri (>17.000 pmol/l)

OHSS için pek çok risk faktörü mevcut olup aşağıdakileri içermektedir:

Birincil risk faktörleri

Birincil risk faktörlerinden bir tanesi genç yaştır. OHSS genç yaşta yaşlı yaştaki kadınlara göre daha sıklıkta gözlenmektedir. Bunun nedeni, hem folikül sayısının hem de büyüme hormonu rezervinin yaş ilerledikçe azalması olabilir. Buna karşılık yaş ilerledikçe, OHSS oluşması durumunda hem tromboemboli olasılığı artar hem de gebeliğin başarı şansı daha düşük olur. Yaş dışında düşük vücut kitle indeksi de OHSS için bir risk faktörü teşkil eder. Düşük vücut kitle indeksi olan kadınlarda özellikle genç yaşla birlikteyse OHSS riski daha yüksektir. Önceden bir OHSS hikâyesinin olması da risk faktörleri arasında yer alır Polikistik over sendromu (PKOS) varlığı da önemli bir klinik risk faktörüdür. Tummon ve ark.

larının 2005 yılında sekiz kohort ve iki vaka kontrol çalışmasını katarak hazırladığı sistemik derlemede, hastada PKOS'un bulunması OHSS ye, PKOS bulunmayan kontrol grubuna göre yaklaşık 7 kat (OR: 6.8 %95CI: 4.9-9.6) daha fazla neden olmaktadır. Bu risk artışı sadece PKOS varlığında değil artmış antral follikül varlığında da kendini göstermektedir. Nitekim Kwee ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı 110 sikluslu çalışmada overde bilateral 14 ve daha fazla antral follikül bulunması OHSS'nin ortaya çıkmasını %81 sensitivite ve %89 spesivite ile öngörmektedir Benzer performansı bir diğer over rezervi testi olan anti müllerien hormon (AMH) seviyeleri de göstermektedir. Prospektif olarak 262 IVF siklusunun incelendiği kohort çalışmasında, hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, serum estradiol (E2) seviyesi, elde edilen oosit sayısı ve bazal AMH seviyeleri OHSS'yi önceden tahmin etmek açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre AMH'nın 3.36ng/ml eşik alındığında %91 sensitivite ve %81 spesivite ile OHSS oluşumu öngörmüştür. Nitekim Broer SL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AMH ve antral follikül sayısının OHSS riskini öngörme açısından spesivite ve sensitivite benzer rapor edilmiştir. Dolayısıyla her ikisi rezerv testi birbirinin yerine kullanılabilir gibi durmaktadır. Biyokimyasal ya da fenotipik özellikler dışında genetik farklılıklarda OHSS riski açısından risk faktörleri arasında olabilir. Nitekim kontrollü ovaryan hiperstimülasyona overin cevabı birçok genle düzenlenmektedir ve hepsi bu anlamda potansiyel bir aday kabul edilebilir. Follikül stimulan hormon (FSH) reseptor sinyal genleri, östrojen biyosentez ve folat metabolizma genleri ve folikülogenezi düzenleyen genler de bunlara dahildir. Örnek vermek gerekirse folikülogenezde önemli bir role sahip BMP15 alleli mevcut ise OHSS 2.7 kat daha fazla meydana gelebilmektedir. Bu ve benzeri durumlar benzer yaşa ve over rezervine sahip kadınlarda aynı FSH dozu tatbik edildiğinde neden bazısında OHSS oluşurken bazısında oluşmadığını açıklayabilir.

İkincil risk faktörleri

Önceden de belirtildiği gibi ikincil risk faktörleri kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sırasındaki değişkenlerdir. Bunlardan ilki KOH sırasında ya da hCG verileceği gün ortaya konan yüksek estradiol seviyesidir. Birçok çalışmada ortalama estradiol seviyesi OHSS geliştiren hastalarda daha yüksektir. Ancak OHSS'yi başarılı bir oranda önceden tahmin edebilmesi için çok yüksek seviyelerde östrojen seviyesine ihtiyaç vardır. Örneğin hCG enjeksiyonu günü saptanan 3500-5999 pg/ml seviyeleri varlığında OHSS riski sadece %1.5 iken 6000 pg/ml üstünde bu oran birden %38'e çıkmaktadır. Ayrıca estradiol seviyeleri GnRH antagonist siklularda daha az güvenilir bir belirteç olup OHSS olan ve olmayan hastaların estradiol se-

viyeleri birbirleriyle kesişmektedir. Bir diğer benzer ikincil risk faktörü ise overdeki folikül sayısıdır. Papanikolaou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bilateral overde onsekiz ya da daha fazla 11mm çapında follikül bulunduğu zaman, OHSS nin %83 sensitivite ve %69 spesivite ile oluflabileceği tahmin edilmiştir. Toplanan oosit sayısı da bu anlamda değerlendirilebilir; ancak, otuzdan fazla oosit elde edilmedikçe OHSS olasılığı düşük görünmektedir. Klinik uygulamamızda kullandığımız çoğu ikincil risk faktörlerinin ortak özellikleri çok yüksek rakamlara ulaşmadıkça OHSS riskini öngörme kapasitesinin düşük olduğudur. Nispeten yeni bir aday ikincil risk faktörü ise patogeneze ki rolünden ötürü vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) olarak düşünülmektedir. VEGF'in başlıca iki etkisi vardır. Birincisi neovaskülogenezin potent bir uyarıcısıdır; ikincisi kısmen nitrik oksit aracılığıyla damar duvarlarından geçirgenliğini artırır. Ayrıca hücrel aktin fibrillerinin bütünlüğünü bozarak sıkı hücreler arası bağları gevşetir. Ancak VEGF hem serumda hem de folliküler sıvıda tespit edilebilse de OHSS'yi öngörmedeki gücü ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Ancak, D.Pietrowskiet ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada serum serbest VEGF-A seviyelerinin yüksek olması ve serum eriyebilen VEGF-R2'nin düşük olması durumunda OHSS ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir.

Risk Faktörleri:

- Önceki OHSS öyküsü [5].
- Polistik over sendromu (PCOS) [5, 10]. OHSS'si olan 128 kadından alınan bir rapora göre kadınların yüzde 38'inde PCOS mevcuttur. 10 çalışmanın bir meta analizinde PCOS'u olan kadınlar diğer infertilite teşhisi konan kadınlara oranla OHSS için daha yüksek risk altındadırlar (risk oranı [OR] 6.8, %95 CI 4.9-9.6).
- Potansiyel risk biyomarkırları – Bazal serum anti-müllerien hormon (AMH) konsantrasyonu >3.3 ng/mL ve antral folikül sayısı (AFC) >8. Retrospektif bir çalışmada bu değerler OHSS geliştirmeyen aynı yaştaki kontrol grubuna oranla OHSS geliştiren 41 kadındaki OHSS riski belirleyici olmuştur.
- Ovaryan yanıtı bağlı olan sekonder risk faktörleri:
 - Folikül sayısı (risk 10 mm çapı olan 20'den fazla folikül sayısı ile artmaktadır).
 - Yüksek (veya hızla yükselen) serum östradiol konsantrasyonu. Bir raporda preovülatuar östradiol konsantrasyonları >3500 pg/mL (12, 850 pmol/L) veya >6000 pg/mL (22,028 pmol/L) olan kadınlardaki OHSS insidansı sırasıyla yüzde 1.5 ve 38 olmuştur OHSS'nin önlenmesi için serum östradiol seviyesinin izlenmesinin rolü ayrıca tartışılmıştır.

- İn vitro fertilizasyonda (IVF) toplanan oosit sayısı (risk artan oosit sayısı ile artmaktadır)
- Luteal faz desteği için progesterondan ziyade insan koriyonik gonadotropin (hCG) uygulanması.
- Gebelik sadece geç OHSS riskini artırmamakta, fakat aynı zamanda OHSS'nin süresini ve şiddetini de (endojen hCG ile persistan stimülasyona bağlı olarak) artırmaktadır.

Daha genç yaş ve düşük vücut ağırlığının OHSS ile muhtemel ilişkili olduğunun bildirilmiş olmasına karşın, ikisi de iyi bir risk belirleyici değildir.

OHSS spesifik komplikasyonları

- Over torsiyonu – Over hacmi arttığında over torsiyonu riski bulunmaktadır. Bu komplikasyon over büyümesi, karın ağrısı, bulantı, kusma, hipotansiyon, progresif lökositoz ve anemi ile karakterizedir. Over torsiyonu cerrahi düzeltme gerektirebilir.
- Tromboembolizm – Tromboembolik olaylar sık değildir, fakat en ciddi OHSS komplikasyonları arasındadır. Trombozlar arteriyel (yüzde 25) veya venöz (yüzde 75) olabilir ve kalıcı nörolojik hasar ya da ölüme yol açabilir.

Bu olayların oluşmasının sadece hemokonsantrasyonla değil, fakat aynı zamanda yükselmiş serum östrojen konsantrasyonlarıyla ilişkili hiperkoagülasyonla da ilgili olması muhtemeldir. Bir raporda OHSS'si olan kadınlarda yüksek faktör V düzeyleri, plateletler, fibrinojen, profibrinolizin, fibrinolitik inhibitörler ve artan tromboplastin oluşumu gözlenmiştir.

OHSS'nin tromboembolik komplikasyonları internal jügüler, subklavyan, aksiller ve mezenterik damarlarda bildirilmiştir. IVF sonrasında gebeliğin 7 ila 10 haftasında görülen internal jügüler ven trombozunun beş vakalık bir serisinde, iki vaka OHSS'si olmayan fakat alta yatan trombofilisi olan kadınlarda oluşmuşken, üç vaka şiddetli OHSS olan ancak alta yatan trombofilisi olmayan kadınlarda oluşmuştur. Serebrovasküler tromboz tipik olarak iskemik enfarktüs olarak görülmektedir.

Bazı uzmanlar alta yatan trombofilisi olan kadınların (ör. antitrombin III eksikliği, faktör V mutasyonu ve protein C veya S eksikliği) ovülasyon indüksiyonu öncesinde tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için profilaksi (düşük dozlu heparin terapisi gibi) almasını tavsiye etmektedir. Tromboembolik vakalar nadir olduğundan, ovaryan stimülasyon uygulanması planlanan kadınlarda trombofili için rutin tarama önermiyoruz.

REFERANSLAR

1. Golan A, Ron-el R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44:430.
2. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:883.
3. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994; 9:792.
4. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30:255.
5. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8:559.
6. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005; 20:636.
7. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999; 14:2181.
8. Cunha-Filho JS, Samama M, Fanchin R, et al. Clinical and laboratory evaluation of hospitalized patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:448.
9. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007; 52:11.
10. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod* 1992; 7:320.
11. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* 1965; 2:1213.
12. Roberts WG, Palade GE. Neovasculature induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 1997; 57:765.
13. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993; 8:653.
14. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003; 9:275.
15. Soares SR, Gómez R, Simón C, et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14:321.
16. Yen SS, Llerena O, Little B, Pearson OH. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:1763.
17. McClure N, Healy DL, Rogers PA, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344:235.
18. Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol* 1995; 146:157.
19. Yan Z, Weich HA, Bernart W, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1723.
20. Neulen J, Yan Z, Raczek S, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1967.
21. Wang TH, Horng SG, Chang CL, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3300.

22. Yamamoto S, Konishi I, Tsuruta Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) during folliculogenesis and corpus luteum formation in the human ovary. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11:371.
23. Pellicer A, Albert C, Mercader A, et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71:482.

9

ÜREMENİN KORUNMASI KILAVUZU

Doç. Dr Volkan TURAN

Amaç

Bu kılavuzun hazırlanmasında amaç kadınlarda, erkeklerde ve çocuklarda üremenin korunması için kimlerin aday olduğu ve bu adaylar için hangi seçeneklerin mevcut olduğunu kanıta dayalı olarak sunmaktır.

Metot

Pubmed'de 2021 yılı haziran ayına kadar yapılan ingilizce çalışmalardan derlenen öneriler sunulmaktadır.

Erişkin Kadınlar

Hedef kitle

- Kanser hastaları (Kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde) (1-3) (Tablo 1-2)
- Yumurtalık cerrahisi öncesi (Over tümörleri, endometriozis cerrahisi)
- Düşük over rezervi (AMH <1, 5 ng/dl) varlığı
- Ailede erken menapoz öyküsü
- Genetik nedenler (Turner Sendromu, FMR-1 Gen mutasyonu, BRCA-1 Taşıyıcılığı, Galaktozemi)
- Sistemik bağ dokusu hastalıkları tedavisi için sitotoksik ajan kullanımı (Lupus hastalığı, romatoid artirit)

Tablo 1. Kemoterapi ajanlarının gonadlar üzerine etkileri	
Gonadotoksosite	Kemoterapi için kullanılan ajanlar
Yüksek	Alkilleyci ajanlar (Siklofosamid, busulfan, klorambusil, melfalan)
Orta	Antrasiklinler (Doksorubisin, daunorubisin) ve platinyum deriveleri (Sisplatin, karboplatin)
Düşük	Antimetabolitler (metotreksat, 5-fluorurasil) ve vinka alkaloidleri (Vinblastin, vinkristin)
Çok düşük veya yok	İmatinib, tamoksifen
Bilinmiyor	Monoklonal antikolarlar

Tablo 2. Radyoterapinin gonadlar üzerine etkileri			
Radyoterapinin over üzerine etkileri		Radyoterapinin testis üzerine etkileri	
Doz (Gray)	Etki	Doz (Gray)	Etki
≤0.6	Etki yok	0, 1	Spermatogenesisde bozulma
≤1.5	40 yaş altında etki yok	0, 65	Oligo-azospermi
2	Folikül havuzunun %50 azalması	1, 2	Kalıcı oligo-azospermi
2, 5-5,0	%60 prematür over yetmezliği riski	20	Leydig hücre disfonksiyonu
20, 3	Etkin steril doz (0 yaş)		
18, 4	Etkin steril doz (10 yaş)		
16, 5	Etkin steril doz (20 yaş)		
14, 3	Etkin steril doz (30 yaş)		
6,0	Etkin steril doz (40 yaş)		

- Tekrarlayan kan transfüzyonuna bağlı hemokromasitozis gelişebilecek veya tedavi amaçlı kemik iliği transplantasyonu öncesi myeloablasyon amaçlı yüksek doz kemoterapi ve/veya radyasyon uygulanması gereken hastalıklarda (Talasemi, orak hücreli anemi, Fanconi anemisi) (4)

Hedef kitlenin yönlendirilmesi

Hedef kitlenin konu hakkında bilgilendirilmesi için departmanlar arası iş birliği çok önemlidir. Jinekologlar, medikal onkologlar ve hematologlar, pediatristler (genetik, endokrin, onkoloji, romatoloji ve hematoloji dalları), genel cerrahlar ve ürologlar hastaları üreme endokrinolojine konsulte etmeli ve hastalar detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir (5, 6). Karşılıklı konuşma hastanın stresini azaltıp yaşam kalitesini düzeltebilir. Kanser hastalarında fertilitenin korunması için yaklaşım tedavi öncesinde olabildiğince erken olmalıdır (7).

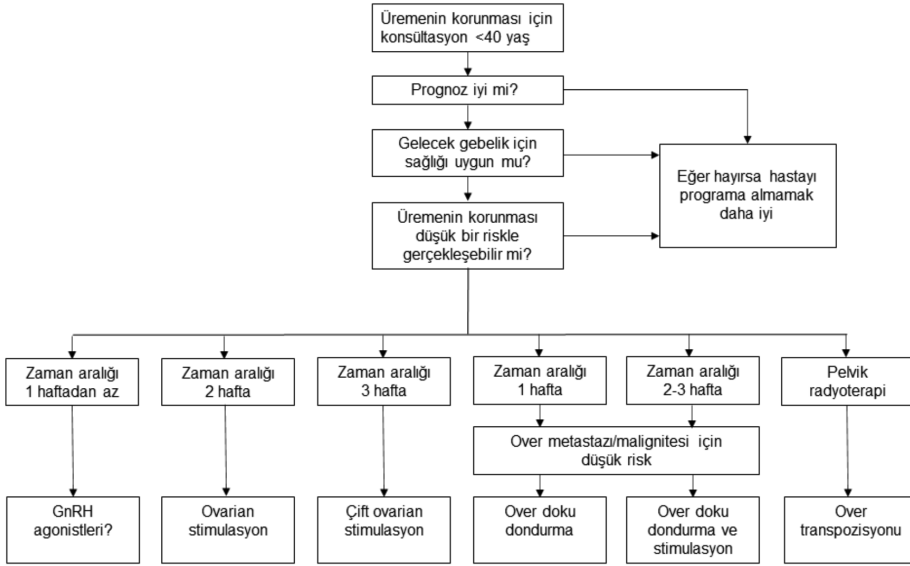
Öneriler

1. Embryo kriyoprezervasyonu: Başarı ve güvenilirliği ispatlanmış uzun yıllardır kullanılan bir opsiyondur (Tablo3). Hastanın ülkemiz koşullarında bu teknik için evli olması gerekmektedir.
2. Oosit kriyoprezervasyonu: Fertilize olmayan oositlerin kriyoprezervasyonu Türkiye’de donör sperm kullanılması yasal olmadığından sadece bekar bayanlar için bir opsiyondur. 2012 Ekim ayından itibaren Amerika Üreme Endokrinolojisi derneği tarafından deneysel olmaktan çıkarılmıştır (8).

Tablo 3. Kadınlar ve erkeklerde fertilitenin korunması için kullanılan metotların avantaj ve dezavantajları

Metot	Avantajları	Dezavantajları
Embryo kriyoprezervasyonu	Yıllardır kullanılan güvenilir bir yöntem, %100’e yakın embryo sağkalım oranı.	Ülkemiz için hasta evli olmalı, 2 hafta kontrollü ovarian hiperstimulasyon süresi gerektirir.
Oosit kriyoprezervasyonu	Evli olma zorunluluğu yok.	Merkez deneyimi (%60-90 oosit sağkalım oranı), 2 haftalık kontrollü ovarian hiperstimulasyon süresi ihtiyacı
Over doku kriyoprezervasyonu	Daha fazla folikül aynı anda dondurulabilir, ovarian hiperstimulasyon gerektirmediğinden hemen uygulanabilir, transplantasyon sonrasında hormonal fonksiyonlar da geri döner ve spontan gebelik de oluşabilir, prepubertal kızlar için tek seçenek	Cerrahi gerektirir, iskemik hasara bağlı dokudaki foliküllerin belli bir yüzdesi dondurma ve transplantasyon sırasında kaybedilir, kanser hastalarında metastatik hücreler dokuyla beraber transplante edilip nüske eden olabilir, deneyim gerektirir.
GnRH analogları ile over supresyonu	Uygulaması kolay	Çelişkili sonuçlar, üremenin korunması için hiçbir zaman ilk seçenek değil.
Over transpozisyonu	Pelvik radyoterapi alacak hastalarda prematür over yetmezliğini önler	Cerrahi gerektirir, pozisyon değişikliği olsa bile radyasyon saçılmasına bağlı kesin koruma sağlamayabilir.
Sperm kriyoprezervasyonu	Kolay ve maliyeti az	Prepubertal dönem erkek çocuklarında uygulanamaz.
Testiküler doku kriyoprezervasyonu	Prepubertal erkek çocukları için tek seçenek	Cerrahi gerektirir ve deneysel.

- Hem embryo hem de oosit kriyoprezervasyonu için yaklaşık 2 haftalık kontrollü over hiperstimulasyon süreci gerekmektedir. Olası bir kanser tedavisinin gecikmemesi açısından hastanın erken refere edilmesi çok önemlidir. Erken refere edilen hastalarda güvenle ardışık stimulations yapıp daha fazla oosit ve embryo elde edilebilmektedir (9).
 - Oosit eldesi için daha esnek protokoller geliştirilmiştir. Artık kontrollü over stimulationsuna siklusun gününden bağımsız bir şekilde rastgele folliküler veya luteal fazda başlanabilmektedir. Böylelikle tedaviyi erteleme süresi kısaltmakta ve konvansiyonel protokollerle benzer siklus ve gebelik sonuçları alınabilmektedir (10, 11).
 - Östrojen sensitif olan meme ve endometrium kanseri hastaları over stimulationsu sonrasında rekürrense neden olabilecek yüksek kan östrojen seviyelerine sahip olabileceğinden özel bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda stimulations sırasında aromataz inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir ve meme kanseri hastalarında bir aromataz inhibitörü olan letrozolün gonadotropinlerle birlikte kullanılması ile benzer siklus verimi elde edilirken rekürrens oranları değişmemiştir (12, 13). Meme kanseri hastalarında gebelik sonrasında da nüks oranlarında artma saptanmamıştır (14).
 - Postkemoterapi ilk 6 ay olası fetal etkiler nedeniyle gebelik önerilmemektedir. Kanser hastalarında total iyileşme sonrasında 2 yıl içinde oluşacak gebeliğin kanser riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunmasa da, olası rekürrens riskinden dolayı gebelik için 24 ay beklenebilir (15).
3. Over transpozisyonu: Over transpozisyonu (ooferopeksi) kanser tedavisi olarak pelvik radyasyon alınması gereken durumlarda önerilmektedir. Fakat yine de radyasyonun saçılmasıyla overler her zaman korunamayabilir ve hasta bu tekniğin her zaman başarılı olamayacağı hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir. Overlerin yerinden kayma riskinden dolayı operasyon radyoterapi zamanına oldukça yakın bir zamanda planlanmalıdır (16).
 4. Konservatif jinekolojik cerrahi: Radikal trakelektominin tümör boyutu 2 cm'den küçük, invazyonu 10 mm aşmayan evre 1A2-1B servikal kanserlerle sınırlı olması önerilmektedir (17). Erken evre over kanserlerinde kistektomi yapılabilir (18). Diğer jinekolojik malignitelerin tedavisinde derece ve evre göz önünde bulundurularak fertilitenin korunması için müdahaleler üreme organlarını mümkün olduğu kadar koruma niyetiyle daha az radikal cerrahi odaklı olması önerilmektedir.
 5. Overlerin supresyonu: GnRH analogları ya da diğer over supresyonu yapan ajanların üremenin korunması için kullanımı tartışmalıdır (19-21). Eğer ispatlanmış fertilitte koruyucu tekniklerin uygulanması mümkün değilse sadece



Şekil 1. Kadınlarda fertilitenin korunması için akış şeması

genç meme kanseri hastalarında kemoterapiye bağlı prematüre over yetmezliğini oranını azaltma umuduyla GnRH analogları önerilebilir. Fakat hiçbir zaman etkinliği ispatlanmış fertilitite koruyucu tekniklerin yerini almamalıdır.

- Over dokusunun dondurulması ve transplantasyonu: 2019 yılından itibaren deneysel olmaktan çıkarılmıştır (22). An itibarıyla spontan veya in vitro fertilizasyon yoluyla canlı doğum sayısı 200'e yaklaşmaktadır. Over stimülasyonu gerektirmediğinden hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Seks maturasyonu gerekmediğinden çocuklarda uygulanabilecek tek opsiyondur. Total olarak over fonksiyonları yerine gelir. Özellikle lösemi hastalarında mikrometastaz riskinden dolayı güvenilirliği tartışmalıdır (23).

Fertilitenin korunması için kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajları ile bu hastalara yaklaşımın akış şeması sırasıyla Tablo 3 ve Şekil 1'de gösterilmiştir (24).

Erişkin Erkekler

Hedef kitle

- Kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapi gibi gonad hücrelerine zarar veren tedaviler öncesinde (25, 26) (Tablo 1, 2)
- Üreme fonksiyonlarının kaybedilmesine yol açacak olan ameliyatlara (testislerin alınması veya testis tümörü gibi) öncesinde

- Çok az sayıda sperm olması (kriptozoospermi) durumunda
- Sistemik bağ dokusu hastalıkları tedavisi için sitotoksik ajan kullanımı
- Genetik nedenler (Kleinfelter, kistik fibrozis)
- Cerrahi yöntemlerle sperm elde edilmesi durumunda

Hedef kitlenin yönlendirilmesi

Hedef kitlenin konu hakkında bilgilendirilmesi için departmanlar arası iş birliği çok önemlidir. Medikal onkologlar ve hematologlar, pediatristler (genetik, endokrin, onkoloji, romatoloji ve hematoloji dalları) ve ürologlar hastaları üreme endokrinolojine konsulte etmeli ve hastalar detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir.

Öneriler

1. Sperm kriyoprezervasyonu: Sperm kriyoprezervasyonu oldukça etkili bir yöntemdir ve özellikle kanser tedavisi öncesinde postpubertal erkeklere bu opsiyon sunulmalıdır.
2. Hormonal supresyonla gonadların korunması: Bu yöntemin erkeklerde başarısı gösterilememiştir ve önerilmemektedir (27).
3. Erkek fertilitasını korumak için diğer metotlar: Testiküler doku kriyoprezervasyonu ve daha sonra ototransplantasyonu gibi diğer metotlar şu anda sadece klinik çalışmalarda kullanılmakta ve deneysel protokollerdir.
4. Postkemoterapi: Hastalar mutlaka tedaviye başladıktan sonra elde edilen spermelerde yüksek oranda genetik hasar içerme riski olduğu hakkında bilgilendirilmelidir. Bu nedenle sperm örneğinin kalitesi ve DNA bütünlüğünün tek bir tedavi kürü ile dahi riske girebilmesinden dolayı sperm örneğinin tedaviden önce alınması şiddetle önerilmektedir. Sperm sayısı ve kalitesi tedaviden önce bile bazı hastalarda düşmüş olsa da ve/veya kemoterapinin hızlı bir şekilde başlanması gerekse de, bu durum yine de hastaları sperm kriyoprezervasyon opsiyonundan uzaklaştırmamalıdır. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sınırlı sayıda sperm kullanarak çok kötü senaryolarda bile fertilitenin korunmasına yardımcı olabilmektedir.

Çocuklar

Üremenin korunması için etkinliği kanıtlanmış metotlar (semen ve oosit kriyoprezervasyonu) postpubertal çocuklar için önerilmeli ve mutlaka ailesinin rızası olmalıdır. Prepubertal çocuklarda üremenin korunması için kızlarda over doku

kriyoprezervasyonu tek seçenektir. Erkeklerde ise şu an itibariyle deneysel aşamada olan testiküler doku kriyoprezervasyonu önerilebilir.

Referanslar

1. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1998;27:927-43.
2. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW (2003) The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117-12
3. Meirou D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WH. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:727-739.
4. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, Henes J, Fey MF, von Wolff M. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297:241-255.
5. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1994-2001
6. von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297:257-267.
7. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Oktay K. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4683-6.
8. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2013;99:37-43.
9. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2013;100:1681-5.e1
10. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: Random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility* 2013;100:1673-80.
11. Chen H, Wang Y, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Tian H, Cai R, Hong Q, Chen Q, Shoham Z, Kuang Y. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2015;103:1194-1201.
12. Oktay K, büyük E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23:4347-53.
13. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1364-71
14. Lambertini M, Amey L, Hamy AS et al. Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38:3012-3023.
15. Trefoux-Bourdet A, Reynaud-Bougnoix A, Body G, Ouldamer L. [Pregnancy after breast cancer: A literature review]. *Presse Med.* 2019;48:376-383
16. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S (2013) Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013;14:601-608
17. Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:29-34.

18. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duviillard P, Morice P (2010) Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2010;21:55-60
19. Oktay K, Turan V. Failure of Ovarian Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs to Preserve Fertility: An Assessment Based on the Quality of Evidence. *JAMA Oncol.* 2016;2:74-5.
20. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al: Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: A meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015;26:2408-2419
21. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, et al: Protecting ovaries during chemotherapy through gonad suppression: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;126:187-195
22. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022-33.
23. Pacheco F, Oktay K: Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: A meta-analysis. *Reprod Sci* 2017;24:1111-1120
24. Muñoz M, Santaballa A, Seguí MA, et al: SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2016;18:1229-1236, 2016
25. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res.* 1974;59:665-78.
26. McBride J, Lipshultz LI. Male Fertility Preservation. *Curr Urol Rep.* 2018;19:49.
27. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CRL. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet* 2014;384:1295-301.

10

IVF UYGULAMALARINDA GENETİK TEKNOLOJİLER

Prof. Dr. Volkan BALTACI

Kromozomlar ve genlerde meydana gelecek değişiklikler genetik hastalıklara yol açarlar. Bir kısım hastalıklar mendel kurallarına uygun olarak kalıtılmakta ve alt kuşaklara aktarılmakta iken bazı hastalıklar bu kurallara uymazlar ve bu nedenle alt kuşakta ortaya çıkma riski doğru olarak öngörülemez. Bazen hastalıkların farklı kalıtılan formları bulunabilir, ya da beklenenden farklı olarak taze mutasyon şeklinde doğrudan karşımıza çıkabilir. Tek gen hastalıkları tek bir gende meydana gelen mutasyon sonucu oluşan hastalıklardır. Mutasyonlar gendeki baz dizisinin bozulmasına yol açarak genin fonksiyonunu ve doğru proteini üretmesini bozan değişikliklerdir. Mutasyonlar genellikle bireylerde gonad hücreleri de dahil olmak üzere tüm hücrelerde bulunurlar ve bunlar kalıtsal nitelikte olup kuşaktan kuşağa aktarılırlar.

Hiç şüphe yok ki genetik hastalıklı bebek sahibi olmak hemen her çift için karşılaşılması ihtimal dahilinde olan bir risktir. Ancak bazı durumlar eşler için risk artışına sebep olur. Genetik hastalık riski yüksek olan eşlerden kast edilen;

- Önceki obstetrik öykülerinde genetik problemlili bebek doğurmuş olan eşler,
- Aile ağaçlarında genetik geçişli hastalık bulunan eşler,
- Taşıyıcı tarama testlerinde taşıyıcı olduğu saptanan eşler ya da
- Yaş ve benzeri parametreler bakımından risk altına girmiş olan eşlerdir.

Çocuklarına genetik hastalık aktarma riski bulunan bu çiftler için sağlıklı bebek elde etme konusunda bazı seçenekler mevcuttur. Günümüzde bu seçenekler şimdilik prenatal genetik tanı ve preimplantasyon genetik tanı teknolojileri ile sınırlıdır. Burada yazının içeriği göz önünde bulundurularak preimplantasyon genetik tanı teknolojileri üzerinde durulacaktır.

PREİMLANTASYON GENETİK TANI VE TARAMA

Embriyolarda anöploidi taraması amaçlı yapılan uygulamaya “PGT-A” denilmektedir ve gebelik başarısını artırmak, majör kromozomal bozuklukları ekarte etmek için kullanılır. PGT işlemi ayrıca tek gen hastalıklarının tespitine (PGT-M) ya da dengeli translokasyon taşıyıcılığına bağlı segregasyon ürünü dengeli embriyoların seçilmesine (PGT-SR) yönelik olarak uygulanır. Halihazırda hem PGT-M hem de PGT-A uygulamalarını takiben oluşacak olan gebeliklerin aynı zamanda prenatal tanı yöntemlerinden birisi ile (Amniyosentez veya CVS) doğrulaması önerilmektedir.

Tek gen hastalığı taşıyıcılığı (Kistik fibroz, SMA, Huntington, Marfan Sendromu, DMD, Hemofili gibi) yaygın bir PGT kullanım alanıdır. Bu eşler için kuşkusuz CVS veya Amniyosentez ile prenatal tanı yapılması bir seçenek olmakla birlikte PGT, eşleri medikal abortustan koruması nedeniyle günümüz tıbbında riskli eşler için ilk tercih olarak yerini almış durumdadır. Diğer yandan aynı translokasyonlar gibi delesyonlar, duplikasyonlar veya bazı yeni gen düzenlemeleri (örneğin; 22q 11.2 delesyonu, Angelman ve Pradervilli Sendromu gibi) için de PGT yöntemleri kullanılabilir. Yine bazı kanser olgularında da PGT uygulaması yaygınlaşmaktadır (Fankoni aplastik anemisi, meme veya kolon gibi familial kanserler ile ilişkilendirilmiş bir mutasyon varlığında). Bunların dışında otizm veya otozomal hastalıklar gibi multifaktoriyel kondisyonlar için PGT uygulanamaz. Ancak mutasyonu bilinen otizm veya otozomal kondisyonlar için PGT yapılması mümkündür; örneğin, Otizm araştırıldığında altında Frajl X, Rett Sendromu ya da metabolik bir hastalık tespit edilebilir ve bu durumda tespit edilen mutasyona yönelik PGT yapılabilir.

PGT-M VE İŞ AKIŞI

PGT-M uygulamasının olmazsa olmaz nitelikte olan en kritik aşaması **ön hazırlık (set-up)** işlemidir. Hastalığa sebep olan mutasyonun tespiti, bu mutasyonun ebeveynlerde veya gerekiyorsa diğer aile bireylerinde doğrulanması ve PGT'nin **güvenilirliğini artırmak üzere diğer aile bireylerinden veya yakın akrabalarından DNA örneklerinin de teste dahil edilmesi ön hazırlıklar içinde yer almaktadır.**

PGT yapılması gereken eşlere zorunlu olarak IVF işlemi de uygulanacağı için bu konuda bilgilendirilmeli ve eş zamanlı olarak tedavi için uygun olup olmadıkları ve engel herhangi durumlarının bulunup bulunmadığı (over-uterin faktörler ve spermatogenez ile ilgili problemler) ortaya konulmalıdır. Daha sonra eşlerden ve gerekli olan diğer aile üyelerinden DNA örnekleri alınarak mutas-

yon çalışmaları ve informatif marker analizleri tamamlanmalıdır. Kromozomal hastalıklar söz konusu olduğunda (dengeli translokasyon taşıyıcılığı gibi) set-up yapılması gerekmez. Bu gibi hastalıklarda doğrudan embriyo aşamasında PGT işlemi gerçekleştirilmektedir. Bunun tek istisnası bazı mikrodelsiyon hastalıklarının ve çok küçük bir kromozom parçasının transloke olduğu durumlardır. Bu gibi durumlarda PGT işleminden önce somatik hücrelerde testin denemesi ve uygulanan yöntemin çözünürlüğünün söz konusu mikrodelsiyonu ya da transloke olan küçük parçayı kapsayabildiğinden emin olunması gerekir. Kapsamıyorsa ya da çözünürlüğü yetmiyorsa yöntem değiştirilebilir, örneğin spesifik bir prob ve FISH yöntemi kullanılabilir ya da moleküler yöntemler ile hastaya spesifik PCR dizaynları yapılabilir.

Tüp bebek işlemlerinin akış şeması gereği önce kadın eşten “Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon” tedavisiyle çok sayıda yumurta geliştirilerek toplanır ve eş zamanlı olarak erkekten alınan spermiler ile ICSI işlemi yapılarak bu yumurtalar döllenir. Gelişen embriyoların tercihe göre 3-6. günler arasında bir veya birden çok hücre biyopsisi ile alınarak PGT testi gerçekleştirilir. Testler sonucunda hangi embriyoların sağlıklı hangilerinin hasta ya da dengesiz olduğu saptanarak sağlıklı embriyoların anneye transferi gerçekleştirilir. Artan sağlıklı embriyoların ise dondurularak saklanması sağlanır.

Tek Gen hastalıklarının preimplantasyon genetik tanısına yönelik işlemin en önemli aşaması embriyo biyopsisi ile alınan bir veya birden çok hücreden DNA'nın çoğaltılmasıdır (DNA amplifikasyonu). Bu işlem iki şekilde yapılabilir: “Tüm Genom Amplifikasyonu-WGA” ve DNA'nın Hedef Bölgesi'nin “Multipleks PCR Amplifikasyonu”. Her iki amplifikasyon **yöntemi için de yanlış tanıya yol açan Allelic Drop-Out (ADO) ihtimali söz konusudur. Ancak bu ihtimal 5. gün yerine 3. gün biyopsisi yapıldığında ya da hedef mutasyon bölgesinin izole nested PCR amplifikasyonu (lysis yöntemi) yerine WGA (tüm genom amplifikasyonu) yapıldığında bir miktar daha yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır.**

DNA'nın test öncesi amplifikasyonunda, bazı bölgeler diğerlerinden seçici olarak daha çok amplifiye olabilir. Buna seçici amplifikasyon (PA-Preferential Amplification) denilmektedir. ADO, PA veya yabancı DNA kontaminasyonu gibi hatalı tanıya yol açabilen ihtimalleri ekarte edebilmek için modern genetik uygulamalarımızın içinde “informatif marker analizi” kullanılmaktadır. Bir çeşit mini fingerprint analizi olan bu yöntem sayesinde sağlıklı embriyoyu sadece mutasyon analizi yaparak değil birden fazla kontrol bölgesini teste dahil ederek testin güvenilirliğini arttırmak standart bir uygulama niteliğindedir. Mutasyon bölgesine komşu lokasyonlardan seçilen STR'lerin kullanılmasına alternatif olarak SNP (single nucleotide polymorphism) kullanımı da yaygınlaşmaktadır.

PGT uygulamaları ile ilgili yeni bir teknoloji de “Karyomapping”tir. Bu yöntem ile hem hedeflenen mutasyona yönelik hem de eş zamanlı olarak kromozomal anöploidilere **yönelik tarama gerçekleştirilebilmektedir. Bu yöntemde yüksek miktarda SNP kullanarak eş zamanlı olarak bir yandan hastalık etmeni gene komşu olan SNP’ler değerlendirilerek mutant ve normal alellerin dağılımı (hangi embriyoya ne şekilde segregе olduğu bilgisi), diğer yandan da tüm genom boyu SNP’lerin kantitatif analizleri ile anöploidilerin, segmental delesyon ve duplikasyonların tespit edilmesi mümkün olmaktadır. Karyomapping yönteminin bir avantajı da, hastaya spesifik dizayn ve ön hazırlık yapılması zorunluluğu bulunmaması ve böylece kısa zamanda PGT işlemine geçilebilmesidir. Ancak bu yöntemin en önemli sınırlaması taze mutasyonlarda, aile içi informatif indeks kişilerin bulunmadığı durumlarda ve eş akrabalıklarında kullanılamamasıdır.**

PGT-A / PGT-SR

Anöploidi taraması için yapılan uygulama PGT-A (preimplantasyon genetik tanı-anöploidi taraması) olarak adlandırılmaktadır. IVF uygulamalarında anöploidi taramasının gebelik oranlarını arttırıp arttırmadığına yönelik olarak bu güne kadar çok sayıda çalışma yapılmış ve tartışılan bir konu olarak günümüze kadar ulaşılmıştır. Geldiğimiz noktada ileri yaş endikasyonunda ve tekrarlayan IVF başarısızlıklarında 5. gün biyopsisi ve NGS tabanlı analiz platformlarının kullanılması halinde sağlıklı bebeğe ulaşma süresini kısaltmakta olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Diğer yandan gelişen teknolojiler bu testlerin güvenilirliğini oldukça yukarıya taşımıştır. PGT-A amaçlı kullanılan yöntemlerin çeşitli parametreler bakımından avantaj ve dezavantajları Tablo 1’de sunulmuştur. NGS yöntemi genetik materyalin (WGA ürününün) kalite skorlarının yeterli olması halinde güvenilirlik oranı diğer yöntemlere oranla oldukça yüksektir. NGS yönteminin anöploidi taramasında bir diğer **önemli** avantajı da mozaiklikleri yakalama potansiyelinin diğer yöntemlere oranla açık ara üstün olmasıdır. Anöploidi taramasında ve tüp bebek başarısının arttırılmasında mozaikliğin monitörize edilmesi büyük önem kazanmıştır. Son yıllarda blastokist biyopsisinin yaygınlaşması ve analiz programlarının güçlenmesi sayesinde anlaşıldığı üzere embriyolarda post zigotik anormallikler ve mozaisizm çok yüksek oranlarda bulunmaktadır. Bazı çalışmalara göre embriyolarda mozaisizm oranı en az mayotik anöploidi **sıklığı kadar yüksek gözlenmektedir.** Anöploidi taramalarında yaygın olarak kullanılan aCGH ve NGS yöntemlerinin mozaiklikleri yakalama oranları tablo 2’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. PGT-A amaçlı kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması

PGT-A Platformlarının karşılaştırılması				
	Fish	QPCR	aCGH	NGS
Hatalı Tanı	%23	%1	%2	%0
Çözünürlük (MB)	Tek bölge			
Translokasyonda kullanılabilirlik	Evet			
segmental Anöploidi	Hayır			
Mozaisim	Hayır			
Düşük materyallerinden uyumsuz sonuç oranı (hatalı tanı)	%20			

Tablo 2. aCGH ve NGS yöntemlerinde mozaiklik tespiti

Mozaikliğin Tespitinde NGS ve a-CGH karşılaştırılması		
Kromozomal Bozukluk	NGS ile tespit	a CGH ile tespit
Euploid	Evet	%1
Triploid XXY (Ploidy Tespiti)	Evet	
Mozaik Full Anöploid	Evet	
Mozaik Segmental Anöploid	Evet	
Complete Aneuploid	Hayır	

Dengeli translokasyon taşıyıcısı bir eşi şu 3 risk beklemektedir:

1. Gebelik kaybı
2. Anormal bebek doğumu
3. **İnfertilite**

Dengeli translokasyon taşıyıcısı eşler için en önemli tehlike dengesiz yapıda segregasyon ürünü taşıyan gametlerdir. Bu gametlerden oluşacak embriyolar ya düşük ile ya da genetik anomalili bebek doğumu ile sonuçlanır. Kromozomal yeni oluşum sebepli infertilite sadece cinsiyet kromozomlarına ait düzensizliklerden (XXY- Klinefelter Sendromu ve XO - Turner Sendromu gibi) kaynaklanmaz. Otozom kromozomlarına ait translokasyonlar ve hatta polimorfizmler de infertiliteye (azospermi veya over rezerv yetmezlikleri) neden olabilmektedir. Bunun en önemli sebebi kromozomlara ait yapısal dengeli değişikliklerin mayoz **bölünmeyi bloke etmesidir**. Resiprokal ya da Robertsonyan translokasyon taşıyıcıları için dengesiz yapıda gamet oluşumu oranı %66 kadardır. Yani teorik olarak her 6 gametten 4 tanesi dengesiz 2 tanesi dengelidir. Ancak pratik riskler cinsiyete göre ve translokasyona katılan kromozomlara göre farklılık göstermektedir: Örneğin, erkek eşin translokasyon taşıyıcısı olduğu çiftlerde dengeli yapıda embriyo şansı kadın eşin taşıyıcı olduğu çiftlerden daha yüksektir. Dengesiz yapıda gamet oran-

ları dikkate alındığında dengeli translokasyon taşıyıcılığı için PGT yapılması hastalar için dramatik yarar sağlamaktadır. Translokasyon amaçlı PGT uygulamaları için birkaç farklı teknoloji kullanılabilir. Bunlardan en eski olanı FISH yöntemi- dir. Diğerleri aCGH ve NGS teknolojileridir. Hangi yöntemin hasta için daha uy- gun olacağı translokasyona göre, hastaya göre ve embriyoların özelliğine göre değişir. Örneğin, çok küçük bir bölge transloke olduğunda NGS veya aCGH'in çözünürlüğü bunu tespit etmeye yetmeyebilir. Bu durumda mikrodelsiyon veya duplikasyonların atlanması ihtimali söz konusu olabilir. Böyle bir risk söz konusu olduğunda NGS veya aCGH yerine subtelomerik problemlerinin kullanıldığı FISH yöntemi tercih edilmelidir. Yine embriyo sayısı az ya da kalitesi düşük ise veya blastokiste gidemeyecek embriyolar söz konusu ise 3. gün biyopsisi ve FISH yöntemi tercih edilebilir. Diğer yandan translokasyon amaçlı PGT uygulamala- rında NGS veya aCGH yöntemleri çok avantajlıdır. Zira bu yöntemler sadece translokasyona katılan kromozomları değil tüm kromozomları kontrol etmemizi sağlar. Böylece ebeveynlerde bulunan dengeli translokasyona sekonder dengesiz segregasyon ürünlerini yakalarken aynı zamanda diğer kromozomlarda olabile- cek anöploidileri de tespit edebiliriz. NGS ve aCGH yöntemlerinin avantajlı ol- duğu bir başka konu da gebelik başarısına etkilerinin FISH yöntemine oranla daha yüksek olmasıdır. Bilindiği üzere FISH analizinde bir blastomer hücresi fikse edilir ve ancak bu nükleus intakt ise ve düzenli FISH sinyalleri alınır ise analize imkan sağlar. Bu nedenle nükleusun parçalandığı, nükleus zarının bütün- lüğünün bozulduğu durumlarda FISH analizi yapılamaz. Oysa NGS ve aCGH yöntemlerinde blastomer veya trofektoderm hücrelerinin içindeki DNA'yı he- deflediğimiz için doğal olarak hücreyi ve nükleusu patlatarak DNA'yı çoğaltırız (WGA= Whole Genomic Amplification) ve analizi gerçekleştiririz. Bu yöntemler- de sonuca ulaşma oranı FISH yöntemine göre çok daha yüksektir.

Referanslar

1. Xue Y, Wang Q, Long Q, Ng BL, Swerdlow H, Burton J, Skuce C, Taylor R, Abdellah Z, Zhao Y, Asan, MacArthur DG, Quail MA, Carter NP, Yang H, Tyler-Smith C. Human Y chromosome base-substitution mutation rate measured by direct sequencing in a deep-rooting pedigree. *Curr Biol.* 2009 Sep 15;19(17):1453-7.
2. Luedi PP, Dietrich FS, Weidman JR, Bosko JM, Jirtle RL, Hartemink AJ. Computational and experimental identification of novel human imprinted genes. *Genome Res.* 2007;17(12):1723-30.
3. Brookes E, Shi Y. Diverse epigenetic mechanisms of human disease. *Annu Rev Genet.* 2014; 48:237-68.
4. I.A.P.Derks-Smeets, J.J.G.Gietel-Habets, A.Tibben, V.C.G.Tjan-Heijnen, M.Meijer-Hoogeveen, J.P.M. Geraedts, R.vanGolde, E.Gomez-Garcia, E.vandenBogaart, M.vanHooijdonk, C.E.M. de-Die-Smulders, and L.A.D.M. vanOsch. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis

- and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. *Human Reproduction*, 2014, Vol.29, No.5pp.1103–1112
5. Stephanie Allen. Guidelines ratified by the UK Clinical Molecular Genetics Society;16th April, 2008.
 6. Smitha Mathews, K. Lakshmi Rao, K. Suma Prasad, M.K. Kanakavalli, A Govardhana Reddy, T. Avinash Raj, Kumarasamy Thangaraj & Gopal Pande. “Propagation of pure fetal and maternal mesenchymal stromal cells from terminal chorionic villi of human term placenta”. 2015, *Scientific reports* 5:10054, www.nature.com/scientificreports.
 7. Jay W. Ellison, MD et al, Clinical Utility of Chromosomal Microarray Analysis, *PEDIATRICS*, November 2012, Volume 130, Number 5

11

TEKRARLAYAN İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI VE YÖNETİMİ

Doç. Dr. Tayfun KUTLU, Op. Dr. Ergül DEMİRÇİVİ BÖR

Giriş

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı tanımını yapabilmek için öncelikle implantasyon başarısı tanımını bilmemiz gerekmektedir. İmplantasyon başarısı transferden 3 hafta sonra ultrason ile intrauterin gestasyonel kese tespitidir. İmplantasyon başarısızlığı ise transfer edilen embryonun ultrasonografik olarak gestasyonel kese tespit edilebilecek aşamaya gelmemesidir (1). Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ise iyi kalite embriyo transferine rağmen üç defa başarısız olmuş invitro fertilizasyon-embriyo transfer (İVF-ET) siklusu (2) ya da özellikle iyi kalite iki embriyo transferine rağmen başarısız olmuş üç İVF siklusu(3) ya da 40 yaş altındaki kadınlarda en az üç taze ya da dondurulmuş İVF siklusunda 4 tane iyi kalite embriyo verilmesine rağmen klinik gebeliğin olmaması (1) ya da multiple sikluslarda 10'dan fazla iyi kalite embriyo transferine rağmen implantasyonun olmaması olarak (4) tanımlanabilir.

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının kesin sebebi bilinmese de temel olarak 5 gruba ayırabiliriz;

1. Maternal faktörler:

Maternal yaş; Maternal yaş implantasyon başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Çünkü ilerleyen anne yaşı artmış anöploidi riski, azalmış ovaryen rezerv ve gonadotropin stimülasyonuna azalmış yanıt ile birliktedir. Ayrıca maternal yaş İVF sonrası gebelik başarısını öngörmede en önemli etken olarak görülmektedir (6). Shaphiro (7) ve arkadaşlarına göre artmış maternal yaş embri-

yo-endometrium asenkronizasyonunda artış ile birlikte dir. 35 yaş altı kadınlarda implantasyon, biyokimyasal gebelik ve canlı doğum oranları 35 yaş üstü kadınlara oranla daha yüksektir.

Vücut kitle indeksi; Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan hastalarda daha yüksek gonadotropin kullanımına rağmen daha az miktarda oosit toplandığı ve daha yüksek implantasyon başarısızlığı ve düşükle sonuçlanan gebelik gözlenmiştir (8). Fakat artmış VKİ tekrarlayan gebelik kayıplarında izlenen düşüklere maternal yaştan sonra en önemli sebebi olarak görülmektedir (9).

Sigara; Sigara IVF sonrası artmış düşük riski, siklus sırasında ise düşük östrojen seviyeleri, korpus luteumun toksinler nedeni ile hasar görmesi dolayısıyla implantasyonda azalma ve düşük oosit sayısı ile birlikte dir (10-12). Ayrıca erkek faktörünün sperm sayısı düşüşü, anormal morfoloji artışı ve motilite azalması ile birlikte dir (13).

Stres; Artmış kortizol miktarının konsepsiyon sonrasındaki üç hafta içerisindeki düşüklere sebep olabileceği gösterilmiştir (14). Bunun aksine ilk IVF denemesini yapan kadınlarda görülen fizyolojik anksiyete veya depresyonun gebelik sonuçlarına etkisinin olmadığı da gösterilmiştir (15). Fakat tekrarlayan gebelik kayıpları olan hastalarla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2) Parental genetik durumlar:

Tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarının az bir bölümü anormal karyotipe bağlıdır. Paternal kromozom anomalilerinin insidansı %2.5'dur (16). Tekrarlayan gebelik kayıplarında ise kromozom anomali insidansı %4.7'dir (17). Bu yüzden tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan çiftlere parental karyotip analizi önerilmelidir. Bilinen translokasyonu olan çiftlere de preimplantasyon genetik tanı (PGT) önerilebilir.

3) Embriyo durumu:

Embriyonun durumunu belirten faktörler arasında embriyo kalitesi önemli bir faktördür. İyi kalite embriyo demek; gelişim günü ile uyumlu hücre sayısına sahip ya da blastomerlerin eşit boyutta olup dağılımlarının düzenli, sitoplazmalarının granülasyonsuz ve %10 dan az fragmantasyona sahip olması demektir (18). Ayrıca transfer edilen embriyo sayısı da implantasyon başarısızlığının göstergelerinden biri olabilir. Stern ve arkadaşlarının çalışmasına göre 10 ve üzeri embriyo transferine rağmen klinik gebelik elde edilmemesi tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olarak kabul edilebilir (19). Blastokist transferinin 2.-3. gün embriyo transferinden daha iyi implantasyon başarısı göstermesi doğal seleksiyonun etkisini ortaya koymaktadır (1). 2.-3. gün embriyosunun blastokist aşamasına gelmesi için önemli iki faktör vardır. Bunlardan birincisi uygun blastokist medyumunda embriyonun geliştirilmesidir. İkincisi ise embriyonun anöploidik olup olmama-

sıdır. Genel olarak uygun medyumalarda ve yüksek over cevaplı gruplardan elde edilen embriyoların blastokist aşamasına gelmesi olasılığı ve implantasyon başarısı yüksektir (4). Ayrıca 2016 Cochrane özetine göre 2-3. gün embriyosuna kıyasla blastokist transferinin taze transferlerde artmış canlı doğum ve klinik gebelik oranları ile birlikteliği görülmüştür (20).

Embriyo kalitesi ve günü dışında taze ya da donmuş embriyo transferi de implantasyonu etkileyebilen bir faktördür. Shapiro ve ark. yaptığı çalışmaya göre endometrial reseptivitenin donmuş embriyo transferinde sağlanan artifisyel endometrial hazırlık sayesinde arttığı izlenmiştir (21). Fin çalışmasına göre ise donmuş embriyo transferi daha iyi neonatal sonuçlara sahiptir çünkü donmuş sikluslarda endometrium hazırlığı doğal siklusa benzer şekilde hormon düzeyi ile yapılı ve dondurma-çözdürme aşamalarını geçebilen embriyolar daha yüksek kalitededir ve bunlar oluşan gebeliğin neonatal sonuçlarında iyileşmeye sebep olmaktadır (22). Fakat 2018 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmada taze ve dondurulmuş sikluslar 2.-3. Gün embriyo transferi sonuçları arasında canlı doğum oranları açısından bir fark izlenmemiştir (23).

4) Gamet Faktörleri:

Oosit durumu; Kötü embriyo kalitesinin önemli sebeplerinden biri zayıf oosit kalitesidir. Oosit kalitesinin zayıf olduğu durumları; zayıf over cevabı alınan sikluslar (24), ileri kadın yaşı, düşük antral folikül sayısı, yüksek folikül stimulan hormon seviyesi, düşük Antimüllerian Hormon seviyesi ve yüksek doz gonadotropin kullanılan sikluslar (25) olarak sıralayabiliriz. İmplantasyonu etkileyen önemli faktörlerden biri de oositin antral folikül aşamasında çevresinde bulunan Cumulus Ooforus hücreleridir. Çünkü bu hücrelerden prostaglandin ve anjiyogenik faktörler salgılanmaktadır (26). Yapılan prospektif randomize bir çalışmaya göre tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan gebelerde Cumulus hücreleri ile oluşturulan kültürlerde geliştirilen embriyoların klasik kültür ortamında gelişen embriyolara kıyasla implantasyon başarısında ve gebelik oranlarında artış sağlamıştır (27).

Sperm durumu; Kötü embriyo kalitesinin muhtemel sebeplerinden biri de zayıf sperm kalitesidir. Klasik semen analizi spermin kalitesini gösteren bir test değildir. Spermdeki DNA hasarlarının kötü embriyo kalitesi ile alakalı olabileceğini ileri süren hayvan deneyleri mevcuttur (28). Son yıllarda spermdeki DNA fragmentasyonlarının tekrarlayan düşüklerle ilintili olduğu tespit edilmiştir fakat tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile ilgili sonuçlar net değildir (29).

5) Uterin faktörler

Myometrial patolojiler; Myoma uteri uterin kasılmaların artması, kavitenin düzensizleşmesi, kitle etkisi nedeni ile endometrial kanlanmanın azalması ve kro-

nik endometrial inflamasyon etkisi ile implantasyonu negatif etkiler (30). Özellikle kavite distorsiyonu yapan submuköz myomların histeroskopik olarak rezeksiyonu önerilse de intramural ve kavitede düzensizlik yaratmayan myomlar için myomektomi gebelik oranlarında artış sağlamamaktadır.

Adenomyozis ise uterusun diffüz büyümesi olarak adlandırılan bir patoloji olup ultrasonografik tanısı zor olmakla birlikte kesin tanısı MR ile konulmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda görülme olasılığı yüksek olan bu hastalıkta endometrium ve myometrium arasındaki junctional zon kaybı implantasyonu olumsuz yönde etkilemektedir ve tedavisi çok zordur (31).

Müllerian anomalilerden uterin septum baskın olarak implantasyon başarısızlığı ile birlikte iken bikornuat uterus ise tekrarlayan düşükler ile birlikte (1).

Endometrial patolojiler; Endometrial poliplerde tekrarlayan implantasyon başarısızlığına yol açmaktadır ve tedavi öncesi histeroskopik rezeksiyon yapılması önerilmektedir (32). Ayrıca daha önce geçirilmiş küretaj öyküsü olan ve implantasyon başarısızlığı izlenen hastalarda histeroskopik olarak adhezyonların da ekarte edilmesi gerekmektedir. Görünüşte bir patoloji tespit edilemeyen hastalarda kronik endometrit de ekarte edilmelidir. Histeroskopik görüntülerden şüphelenilerek alınan biyopsiler de plazma hücrelerinin görülmesi ve mikrobiyolojik kültürlerin negatif olması tanı koydurucudur (33).

Tubal patoloji; Hidrosalpenks tuba uterinaların proksimal tıkanıklık nedeni ile içinde oluşan sıvı koleksiyonu ile şişmesidir. Bu intratubal biriken sıvının embriyotoksik olduğu, mekanik olarak embriyonun uterustan süpürülmesine sebep olduğu ve implantasyonu olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. IVF tedavisinin başarısını arttırabilmek için salpenjektomi ile hidrosalpenkslerin alınması önerilmektedir (34).

Tanı

Gamet-embriyo faktörlerinin tanısı için;

- Ovarian fonksiyon testleri; FSH, AMH, antral folikül sayısı
- Sperm-DNA integrite testleri (DNA fragmantasyon testleri)
- Karyotip analizi
- Preimplantasyon genetik tarama (PGT) gibi bazı tanı yöntemleri kullanılır

Uterin faktörlerin tanısı için;

- Ultrasonografi
- Histerosalpingografi (HSG) (özellikle hidrosalpenks tanısı için)
- Sonohisterogram (SHG) (endometrial polipler için)

Tablo 1. PGT-A amaçlı kullanılan yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırılması

PGT-A Platformlarının karşılaştırılması				
	Fish	QPCR	aCGH	NGS
Hatalı Tanı	%23	%1	%2	%0
Çözünürlük (MB)	Tek bölge			
Translokasyonda kullanılabilirlik	Evet			
segmental Anöploid	Hayır			
Mozaisim	Hayır			
Düşük materyallerinden uyumsuz sonuç oranı (hatalı tanı)	%20			

Tablo 2. aCGH ve NGS yöntemlerinde mozaiklik tespiti

Mozaikliğin Tespitinde NGS ve a-CGH karşılaştırılması		
Kromozomal Bozukluk	NGS ile tespit	a cGH ile tespit
Euploid	Evet	%1
Triploid XXY (Ploidy Tespiti)	Evet	
Mozaik Full Anöploid	Evet	
Mozaik Segmental Anöploid	Evet	
Complete Aneuploid	Hayır	

- Histeroskopi (HSG normale ve yapılmış eski Histeroskopi üzerinden iki yıl geçmişse önerilir)
- Laparoskopi ve histeroskopi (konjenital uterin anomali tanısı için altın standarttır) gibi tanı yöntemleri kullanılır

Tedavi

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığının tedavisi etiolojisinin tam olarak belirlenmemesinden dolayı oldukça zor ve net değildir. Tedavi yaklaşımları öngörülen muhtemel etiolojiye göre şekillenebilmekle birlikte hasta bazında karar verilip farklı tedavi yöntemleri de denenebilmektedir.

Optimal IVF tedavisi

Embriyo faktörleri; Özellikle tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalara iyi kalite embriyo vermek ana prensiptir. Transfer esnasında verilen embriyolardan blastokistlerin 2.-3. gün (klivaj dönemi) embriyolarına kıyasla implantasyon başarısının daha iyi olduğu izlenmektedir (35). Özellikle iyi ovaryan

cevabı olan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı hastalarında blastokist aşamasında embriyo daha fazla görülmektedir (36).

İmplantasyon başarısını arttırmak için kullanılan diğer bir seçenek de dondurulmuş embriyo transferidir. Yapılan son çalışmalarda donmuş embriyo transferi yıllar geçtikçe taze siklulara oranla daha da fazla yapılmaya başlanmıştır (37). Bunun sebebi donmuş embriyo sikluslarında endometrium doğal siklusa benzer şekilde uyarılmakta ve donup çözüldükten sonra canlılığını sürdürebilen embriyo genel olarak kaliteli embriyodur (22). Fakat 2018 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmada donmuş ve taze sikluslar arasında klivaj dönemindeki embriyo transferlerinde canlı doğum oranları açısından istatistiksel bir fark izlenmemiştir. Fakat çalışmada blastokist transferi için bu sonuçlar üzerinden tahminde bulunulamayacağı belirtilmiştir. Bu çalışmada iki gurup arasında sadece ovaryan hiperstimulasyon sendromu belirgin olarak taze sikluslarda donmuş siklulara oranla daha fazla izlenmiştir (23).

Ko-kültür denilen in vitro ortamda embriyonun içinde bulunduğu medyumları invivo ortama benzer hale getirmek için kullanılan destek amaçlı hücreden zengin ortamlardır. Bu amaç için önceleri maymun böbreği, inek üreme epiteli ya da fare karaciğer ortamı kullanılmış fakat enfeksiyon riski nedeni ile vazgeçilmiştir. Yine homolog olarak başka hastadan alınan tubal hücre kültürleri denenmiş fakat prion hastalıkları riskinden ötürü vazgeçilmiştir. Fakat en son otolog olarak tedavi öncesindeki mid-luteal fazda alınan endometrial dokunun glandular ve stromal hücrelerinden oluşturulan kültür ortamı daha iyi sonuçlar alınmasını sağlamıştır. Bu ortamda embriyolar blastokist aşamasına kadar daha kolay ulaşabilmekte ve blastokist ve endometrium arasındaki kimyasal geçişler sağlanabilmektedir. Bu sayede blastomer sayısında, implantasyon ve gebelik oranlarında artış görülmüştür (38).

Asiste hatching denilen uygulama ise in vivo ortamda sertleşen zona pellusidanın tutunma ve blastokiste ulaşmada yaratmış olduğu zorluğu aşmak için zona-ya artifisyal dekler açmak ya da onu inceltmek için yapılan işlemlerdir. Bu işlemler mekanik, enzimatik ya da lazer ile yapılmaktadır. Özellikle 38 yaş üstü ve 3 ve daha üstü implantasyon başarısızlığı olan hastalarda önerilmektedir. Primi ve ark. lazer ile yapılan uygulamanın diğerler tekniklerden daha iyi sonuçları olduğunu bildirmişlerdir (39).

Transfer teknikleri; Embriyo transferi esnasında ultrason kullanımı ve mukus temizliği önerilmektedir (1).

Ovulasyon indüksiyonu; Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan agonist ya da antagonist sikluslar arasında implantasyon oranları açısından fark görülmüştür. Antagonist sikluslarda ovarian hiperstimulasyon sendromu riski daha az ve siklus süresi daha kısadır (40).

Progesteron desteği; Progesteron desteği özellikle tekrarlayan gebelik kayıpları için önemli bir tedavidir. Ayrıca yardımcı üreme tekniği ile oluşan gebeliklerde korpus luteum desteği amacı ile progesteron verilmesi tedavi başarısı için vazgeçilmezdir. Progesteron uygulama şekilleri ise çeşitlilik göstermektedir ve en sık uygulama yolları parenteral, vajinal ve oral uygulamalardır. Parenteral formlar intramuskuler ve subkutan olabilir. İntramuskuler formlar yağlı ve yoğun içeriği nedeni ile ağırlı olmakta, bu yüzden subkutan form tercih edilebilmektedir. İntra vajinal formların kullanımı ise endometriumda yüksek tedavi dozuna kolay ulaşılabilir olduğu için çoğunlukla tercih edilen yoldur. Oral yol ise karaciğer ilk geçiş etkisi nedeni ile biyoyararlanımın düşük olmasından dolayı geçmiş yıllarda önerilmese de günümüzde yararlanımın yüksek olduğu sentetik preparatlar sayesinde tekrar gündemdedir (4). Özellikle gebeliğin erken dönemlerinden itibaren didrogesteron kullanımı diğer progesteronlara kıyasla erken gebelik kaybını önlemede daha etkilidir (41). Özellikle tekrarlayan gebelik kayıplarını önlemek için kanıta dayalı tıbbın önerdiği tek tedavi önerisi ovulasyondan itibaren progesteron kullanımıdır (42). Oral didrogesteron kullanımının vajinal progesterone kadar etkili hatta daha az yan etkili olduğu ortaya konmuş ve luteal destek için didrogesteron kullanımı önerilmiştir (43).

Sistemik ampirik tedaviler; Antitrombotik ajan kullanımının implantasyon üzerine olumlu etkisi gösterilmemiştir (44).

İmmünoterapinin ana hedefi ise implantasyon başarısızlığı olan hastalarda görülen artmış Th1/Th2 oranını düşürmektir. Fakat Th1'lerden salgılanan IFN γ implantasyonda görev alan bir sitokindir. Bu amaçla tacrolimus, intravenöz immunoglobulin, periferik kan mononükleer hücreleri ve granulosit koloni stimüle edici faktör kullanılmaktadır. Bu ilaçlar immünolojik imbalans olan tekrarlayan implantasyon başarısızlığı hastalarında belirgin olarak implantasyon başarısını arttırmaktadır.

Özellikle kronik endometrit tanısı almış hastalarda ampirik antibiyoterapi IVF sikluslarındaki implantasyon başarısını arttırmaktadır. Kronik endometrit hastalarında amoksisilin-klavulonik asit kullanımının canlı doğum oranlarını arttırdığı belirtilmiştir (45).

Uterin faktör tedavileri; İntrauterin polip, myom ya da adezyon gibi patolojilerin histeroskopi ile teşhisi ve tedavisi implantasyon başarısını arttırmakta ve önerilmektedir (46).

Özellikle bilateral hidrosalpenks hastalarında salpenjektomi implantasyon, klinik gebelik ve canlı gebelik oranlarında artış sağlamakta ve önerilmektedir (47).

Endometrial hasarlama (scratch) ise endometriumda travma sonrası oluşan iyileşme döneminde ortaya çıkan sitokin ve büyüme hormonları sayesinde imp-

lantasyonun kolaylaşabilmesi mantığı ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. İmplantasyon başarısını arttırdığına ya da değiştirmedğine ait birçok çalışma vardır. Fakat yapılan meta analize göre işlemin faydası, en iyi uygulama şekli, örnekleme için uygun zamanlama ve muhtemel zararının olup olmadığına dair hala soru işaretleri vardır (48).

İnce endometrium ise HCG günü endometriumun 7 mm'den den az olması olarak tanımlanır. Altta yatan T uterus gibi konjenital anormalliklerde ve iatrojenik sineşilerde histeroskopik düzeltme primer tedavi yöntemidir. Cerrahi olarak düzeltilemeyen vakalarda modifiye long protokol uygulanır. Midluteal fazda agonist başlanır ve adetın ikinci günü yani agonist başlandıktan ortalama bir hafta sonra yüksek doz östrojen başlanır ve seri usg ile endometrium incelenir. Östrojen HCG gününe ya da östrojen seviyesi 5000 pmol/L olana kadar devam edilir (1). Ayrıca E vitamini ve Sildenafil endometrial kan akımını arttırarak implantasyon başarısını arttırmaktadır (49, 50).

Genetik tanı ile tedavi; Preimplantasyon genetik tarama (PGT) kromozomal anormallikleri taramak, preimplantasyon genetik tanı ise kromozomal hastalık tanısı koymak için kullanılır. Bu metodlar kullanılarak sağlıklı olduğu düşünülen embriyo transferi yapılabilir. İleri yaş ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olgularında önerilmektedir.

Endometrial reseptivite araştırması (ERA) ise endometriumun implantasyon penceresinde olup olmadığını anlamak için yapılır. İmplantasyon penceresi menstrual siklusda, ovulasyondan sonra ortalama altıncı günde başlayan ve 4-5 gün süren bir evredir. Endometrial reseptivitedeki değişim bu implantasyon penceresinde kaymalara sebep olabilir (51). ERA testi implantasyon başarısızlığı olan hastalarda 238 geni inceleyerek implantasyon penceresindeki değişimleri bulmayı amaçlar (52).

Erkek faktörü; İmplantasyon başarısızlıklarında maternal faktörler ile birlikte sperm morfolojisinde bozukluklarda görülebilmektedir. DNA fragmantasyonları ve morfolojide bozulmalar sperm DNA'sındaki bozuklukların işaret etmektedir. COMET veya TUNEL gibi DNA fragmantasyon testleri mevcuttur. Bu testlerde bozukluk çıkan hastalarda IMSI dediğimiz intrasitoplazmik morfolojik olarak seçilmiş sperm injeksiyonu uygulanabilir. Morfolojik anormallikleri olan spermelerin genel olarak semen spermleri olduğu testis içerisindeki spermlerde bu anormalliklerin daha az izlendiği belirtilmekte ve bu tip hastalara TESE de önerilebilmektedir (53).

Yaşam şekli değişiklikleri; Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda da tekrarlayan gebelik kaybı hastalarına önerildiği gibi sigaranın bırakılması, obez hastalarda kilo kontrolü ve yükselmiş vücut kortizol değerlerinin normalizasyonu önerilen yaşam tarzı değişiklikleridir (54).

Referanslar

1. Coughlan C, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod BioMed Online*. 2014;28(1):14–38.
2. Orvieto, R., M. Brengauz, and B. Feldman, A novel approach to normal responder patient with repeated implantation failures – a case report. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1005595>, 2015
3. Zeyneloglu HB, Onalan G. Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):297–305.
4. Gardner DK, Weissman A, Howles CM and Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques Volume:2 Clinical Perspectives*, Fifth edition, 2018. Part 51: Recurrent implantation failure p:662-673.
5. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R, Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 5;16(1):121. doi: 10.1186/s12958-018-0414-2
6. Salumets A, et al. Frozen embriyo transfers: implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2006;21(9): 2368–74.
7. Shapiro BS, et al. The risk of embriyo-endometrium asynchrony increases with maternal age after ovarian stimulation and IVF. *Reprod BioMed Online*. 2016;33(1):50–5.
8. Orvieto R, et al. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(1):53–5.
9. Larsen EC, et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013;11:154.
10. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(Suppl 2):S125–40.
11. Waylen AL, et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):31–44.
12. Fuentes A, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 2010;93(1):89–95.
13. Kunzle R, et al. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*. 2003;79(2):287–91.
14. Nepomnaschy PA, et al. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans: *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2006. p. 3938–42.
15. Pasch LA, et al. Psychological distress and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2012;98(2):459–64.
16. Stern C, et al. Chromosoman translocations in couples with in- vitro fertilization implantation failure. *Hum Reprod* 1999; 14: 2097-101.
17. Raziel A, et al. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;78(3):515-9.
18. Cutting, R., Morroll, D., Roberts, S.A., Pickering, S., Rutherford, A., Elective single embryo transfer: guidelines for practice British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists. *Hum. Fertil*. 2008.11, 131–146
19. Stern, C., Chamley, L., Norris, H., Hale, L., Baker, H.W., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil. Steril*. 2003. 80, 376–383.
20. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar A, Alvarez Sedo C, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD002118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002118.pub5>

21. Shapiro BS, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing taze and frozen-thawed embryo transfers in high responders. *Fertil Steril.* 2011;96(2):516–8.
22. Pelkonen S, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and taze embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod.* 2010; 25(4):914–23.
23. Shi Y, et al. Transfer of taze versus frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med.* 2018;378(2):126–36.
24. Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L., 2011. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 26, 1616–1624.
25. Collins, J., 2009. Mild stimulation for in vitro fertilization: making progress downward. *Hum. Reprod. Update* 15, 1–3
26. Assou, S., Haouzi, D., De Vos, J., Hamamah, S., 2010. Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy out- comes. *Mol. Hum. Reprod.* 16, 531–538
27. Benkhalifa, M., Demiroglu, A., Sari, T., Balashova, E., Tsouroukaki, M., Giakoumakis, Y., Gurgan, T., 2012. Autologous embryo-cumulus cells co-culture and blastocyst transfer in repeated implantation failures: a collaborative prospective randomized study. *Zygote* 20, 173–180.
28. Fernandez-Gonzalez, R., Moreira, P.N., Perez-Crespo, M., Sanchez-Martín, M., Ramirez, M.A., Pericuesta, E., Bilbao, A., Bermejo-Alvarez, P., de Dios Hourcade, J., de Fonseca, F.R., Gutierrez-Adan, A., 2008. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring. *Biol. Reprod.* 78, 761–772
29. Absalan, F., Ghannadi, A., Kazerooni, M., Parifar, R., Jamalzadeh, F., Amiri, S., 2012. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion. *J. Assist. Reprod. Genet.* 29, 11–14
30. Taylor, E., Gomel, V., 2008. The uterus and fertility. *Fertil. Steril.* 89, 1–16
31. Tremellen K, et al. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51; 280-3.
32. Bosteels, J, et al, 2010. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 16, 1–11
33. Cicinelli E et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30; 323-30.
34. Stradell A et al. Hydrosalpinx and IVF outcome: Prospective, randomized multicenter trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999; 14; 2762-9.
35. Guerif F, et al. Efficacy of blastocyst transfer after implantation failure. *Reprod BioMed Online.* 2004;9(6):630–6.
36. Levitas E, et al. Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2-3 embryo transfer cycles: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2004;81(3):567–71.
37. Shapiro BS, et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of taze transfer. - PubMed – NCBI. *Fertil Steril.* 2014;102(1):3–9.
38. Kattal, et al. Role of coculture in human in vitro fertilization: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:1069-76.
39. Primi, et al. A European multicenter prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations. *Hum Reprod* 2004; 19: 2325-33.,
40. Lambalk CB, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update.* 2017;23(5):560–79.

41. Gabriele Saccone, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertility and Sterility*. 2017;107(2):430–38.e3
42. Emma Rasmark Roepke, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):921–41
43. Herman Tournaye, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1019–27
44. Berker B, et al. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2499–502
45. Dongmei S. RCT(Randomized Clinical Trial) of Antibiotic Therapy in Chronic Endometritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov: NIH: U.S. National Library of Medicine; 2016
46. Cenksoy P, et al. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(2):357–60
47. Strandell A, et al. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2762–9.
48. Simon C, et al. Scratching beneath ‘The Scratching Case’: systematic reviews and meta-analyses, the back door for evidence based medicine. *Hum Reprod* 2014; 29: 1618-21.
49. Miwa I, et al. Pathophysiologic features of “thin” endometrium. *Fertil Steril*. 2009;91(4):998–1004
50. Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril*. 2002;78(5):1073–6
51. Teklenburg G, et al. The molecular basis of recurrent pregnancy loss: impaired natural embryo selection. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(12):886–95
52. Ruiz-Alonso M, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013;100(3):818–24
53. Greco E, et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005; 20:226-30.
54. Group, E.E.PG.D. Recurrent Pregnancy Loss: European Society of Human Reproduction and Embryology; 2017.

12

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI

Op. Dr. Meriç KABAĞCI, Doç. Dr. Pınar ÖZCAN

GİRİŞ

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), genel olarak 2 ya da daha fazla sayıda gebelik kaybı olarak tanımlanmakla beraber¹, bu tanıma uyan düşük sayısı hakkında literatürde görüş birliği bulunmamaktadır. Bu görüş ayrılığının sebebi olarak, gebeliğin tanımlanmasında biyokimyasal gebelikler veya sadece klinik olarak teşhis edilen gebeliklerin dahil edilmesi durumuna göre farklı sonuçlara ulaşılmaması gösterilebilir. Örneğin; UK Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) gebelik tanımına döllenen 24. gebelik haftasına kadar olan biyokimyasal gebelikleri dahil etmiş ve TGK'yi 3 veya daha fazla ardışık gebelik kaybı olarak tanımlamıştır². Benzer şekilde Almanya, İsviçre ve Avusturyadaki jinekoloji ve obstetri dernekleri de TGK tanımına 3 ya da daha fazla sayıda ardışık gebelik kaybını dahil etmektedirler³. Diğer yandan, American Society for Reproductive Medicine (ASRM) TGK'yi 2 ya da daha fazla başarısız klinik gebelik (ultrason veya histolojik olarak tanı konulmuş gebelikler) olarak tanımlarken, biyokimyasal gebelikleri bu tanımın dışında bırakmaktadır⁴.

Literatürdeki birçok çalışmaya göre, TGK'nin kadınların %1-2'sini etkilediği bildirilmektedir¹. Ancak TGK'nin gerçek prevalansı da sadece klinik veya biyokimyasal olarak tanı koyulan gebeliklerin dahil edilip edilmemiş olmasına göre %0.3 ile % 22 arasında değişkenlik gösterebilmektedir⁵. TGK hastasına yaklaşım konusunda klinisyenlerin nasıl bir yol izleyeceğinin belirlenmesi için bu konuya açıklık getirilmesi gerekmektedir. TGK tanısını koymak için gerekli olan gebelik kaybı sayısı için eşik değer çok düşük tutulduğunda, iyi prognoza sahip olacak olan birçok hastaya gereksiz tetkik yapılacaktır; çok yüksek tutulduğunda ise düzeltilebilir patolojilerin neden olduğu, önlenemez gebelik kayıpları riske atılmış olacaktır⁶.

Tekrarlayan gebelik kayıplarına yaklaşımda, hastaya ait risk faktörleri ve etyolojik faktörlerin incelenmesi önem taşımaktadır. Literatürde, anne yaşı ve önceki gebelik kaybı sayısının TKG için iki bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir^{7, 8}. Etiyolojik faktörler açısından çalışmalarda genetik, hematolojik, immünolojik, anatomik, endokrin bozukluklar ve enfeksiyon başlıkları altındaki risk faktörlerine yoğunlaşmıştır^{1, 4, 9}. Bununla beraber ayrıntılı araştırmaya rağmen olguların % 50'sinde belirli bir neden saptanamamaktadır¹⁰. Ancak tedavi edilebilen nedenlerin ayırt edilmesinde muhtemel etyolojik faktörler hakkında araştırma yapılması önem arz etmektedir.

GENETİK FAKTÖRLER

Literatürde TKG hakkındaki çalışmaların hemen hemen hepsinde genetik nedenlerin incelenmesi tavsiye edilmektedir^{2, 11, 12}. Onuncu gestasyonel haftadan önce gerçekleşen gebelik kayıplarının en önemli nedeni fetal anöploidi olarak bildirilmektedir^{6, 13}. Tüm gebelik kayıpları içerisinde sitogenetik anomalilerin oranı %50-60 olmakla beraber, sıklık açısından ilk sırada yer alan trizomileri, poliploidiler ve monozomi X takip etmektedir¹³. Maternal yaş embriyonik anöploidi açısından önemli bir risk faktörüdür. Artmış trizomik gebelik indisansına bağlı, 35 yaş üstü kadınlarda sporadik gebelik kaybı riski artmaktadır. Üç gebelik kaybı yaşama riski <25 yaş kadınlarda %0.13 iken, bu oran 40 yaş üzerinde yaklaşık 100 kat artarak %13'leri bulmaktadır^{4, 6}. Diğer yandan; anöploidi riski her yaş için anöploidi riski, sporadik gebelik kaybına kıyasla, TKG için daha düşük bulunmuştur. Yani gebelik kaybının fetal anöploidi nedeni olma ihtimali, ardışık gebelik kaybı sayısının artışına bağlı olarak azalmaktadır denebilir^{1, 4}.

Genetik danışmanlık TKG hasta grubunda önemli bir rol oynamaktadır. Parental sitogenetik inceleme ve karyotip analizi rutin olarak önerilmese de, risk taşıyan çiftler için uygulanmaktadır¹. Tekrarlayan düşüklerin %2-5'inde dengeli resiprokal translokasyon ve robertsonian translokasyonlar saptanmaktadır^{4, 13}. Çiftlerin birinde yapısal genetik anormallik saptanması durumunda; preimplantasyonel genetik inceleme, amniyosentez, koryon-villüs örnekleme gibi tetkikler önerilmektedir. Ancak preimplantasyonel genetik incelemeyle beraber in-vitro fertilizasyonun (IVF) canlı doğum açısından başarı oranı (%31-35) medikal tedavi ve gözlem grubunun başarı oranına (%55-74) kıyasla daha düşük olarak bildirilmiştir^{14, 15}.

Tekrarlayan gebelik kayıplarının yaklaşık %40'ında kromozal anormallik görülmesi, bu hasta grubunda embriyonik anöploidinin önemini vurgulamaktadır. Parental ve embriyonik toplandığında TKG'lerin %90'dan fazlasında anormallikler görülebilmektedir. Ancak embriyonik anöploidi saptanması durumunda,

olguların yaklaşık %25'inde olduğu gibi, eşlik eden diğer patolojilerin bulunma ihtimalinin de unutulmaması gerekir⁶.

HEMATOLOJİK FAKTÖRLER

Edinsel Trombofililer

Tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınların içinde %5-20 prevalansan sahip olan anti-fosfolipid sendromu (AFS), en sık edinsel trombofili nedeni olmakla beraber, aynı zamanda TKG'nin en önemli tedavi edilebilir etyolojik nedenidir^{1-2, 13}. Anti-fosfolipid antikorlar, fosfolipid bağlayıcı plazma proteinlerine karşı hareket eden yaklaşık 20 antikordan oluşan bir ailedir. Lupus antikoagülan (LA), anti-kardiyolipin antikor (ACA), anti- β 2-glikoprotein-I (β 2GPI) antikor bunların arasında yer almaktadır¹³. Bu antikorların gebelik sürecine trofoblast fonksiyon inhibisyonu, uteroplental damarlarda tromboz, maternal-fetal ara yüzeyde lokal infalarnatuvar yanıtın uyarılması gibi çeşitli mekanizmalarla zarar verdiği düşünülmektedir⁶. TKG varlığından AFS tanısı koymak için gerekli kriterler tabloda özetlenmiştir (Tablo 1)^{16, 17}.

Tablo 1. Anti-fosfolipid Sendromu (AFS) Hakkında Uluslararası Görüş Birliği Bildirisi

AFS tanısı için en az 1 adet klinik kriter ve en az 1 adet laboratuvar kriterinin karşılanması gerekmektedir.

Klinik kriterler:

1. Vasküler tromboz
2. Gebelik morbiditesi
 - a. 10. gebelik haftası veya sonrasında 1 veya daha fazla sayıda morfolojik olarak normal fetüs kaybı
 - b. 34. gebelik haftası veya öncesinde 1 veya daha fazla sayıda morfolojik olarak normal yenidoğanın eklampsi/ciddi preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle prematür doğumu
 - c. 10. gebelik haftası veya öncesinde 3 veya daha fazla sayıda açıklanamayan ardışık spontan abortus (maternal anatomik veya hormonal ve paternal/maternal kromozomal nedenler dışlanmalı)

Laboratuvar kriterleri

1. Lupus antikoagülan antikorları: Plazmada en az 12 hafta arayla 2 veya daha fazla sayıda tespit edilmesi
2. Anti-kardiyolipin antikorları: Kanda IgG veya IgM izotiplerinin en az 12 hafta arayla 2 veya daha fazla sayıda orta ya da yüksek titre ile tespiti
3. Anti- β 2-glikoprotein-I: Kanda IgG veya IgM izotiplerinin en az 12 hafta arayla 2 veya daha fazla sayıda yüksek titre ile tespiti

Tedavisiz kalan AFS olgularında başarılı gebelik oranının %10-50 arasında değiştiği bildirilmektedir¹⁰. Ancak tedavi için optimal yaklaşım stratejisi hala tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, en çok savunulan tedavi rejiminin düşük doz aspirin (gebelik öncesinden 34. gestasyonel haftaya kadar) ve anfraksiyone heparin (pozitif gebelik testinden minimum postpartum 6. haftaya kadar) veya düşük molekül ağırlıklı heparini (DMAH) içeren kombine tedavi olduğu görülmektedir^{4,6}. Bu tedavinin canlı doğum oranına %70'lerin üzerinde taşıdığı bildirilmiştir¹³. Bu kombine tedavinin, sadece aspirinle tedaviye üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir^{10,18,19}. Aspirin ile kombine edilen anfraksiyone heparin veya DMAH'ın birbirlerine üstünlükleri ise halen tartışmalıdır^{10,18,19}.

Kalıtsal Trombofililer

Kalıtsal trombofililerin (Faktör V Leiden, Protrombin gen mutasyonu, Protein C, Protein S ve Antitrombin eksikliği) rutin olarak taranması tavsiye edilmese de, venöz tromboemboli öyküsü veya 1. derece yakınlarında yüksek riskli trombofilik öyküsü bulunan kadınlarda araştırılması gerekmektedir^{4,6}. Herediter trombofililer ve fetüs kaybı arasında ilişki olduğu düşünülse de, bu konudaki çalışmaların düşük hasta sayısı veya sınıflandırmada yanlılık gibi nedenlerle yetersiz kaldığı görülmektedir¹³. Yine de literatürdeki 2 metaanalizin sonuçlarına göre TGK ile Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonları arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir^{20,21}.

Kalıtsal trombofililerin TGK ile ilişkisi kanıtlanmadığı gibi, son çalışmalara göre trombofilik profilaksisinin de gebelik sonucunu iyileştirdiğine dair kanıt bulunmamıştır²². Sekiz farklı çalışmadan 483 hastanın dahil edildiği bir metaanalizin sonuçlarına göre, DMAH ile geç (≥ 10 hafta) veya tekrarlayan erken gebelik kayıplarında herhangi bir fayda sağlanamamıştır²³. Dokuz çalışmanın ve 1228 hastanın incelendiği Cochrane derlemesinin sonuçlarına göre ise en az 2 açıklanamayan gebelik kaybı öyküsüne sahip, trombofilik saptanan veya saptanmayan kadınlarda düşük doz aspirin, DMAH veya bunların kombinasyonu ile yarar sağlanamadığı gösterilmiştir²⁴.

ANATOMİK FAKTÖRLER

Konjenital (septat, bikornuat, unikornuat, didelfis, arkuat) ve kazanılmış (miyom, polip, adezyon) uterin anomalilerin oranı; 900'den fazla TGK hastasını içeren bir çalışmanın sonuçlarına göre sırasıyla %6, 2 ve %13, 3 olmak üzere toplam %19, 5 olarak bildirilmiştir.²⁵ Jaslow ve ark. çalışmasının sonuçlarına göre ise, ≥ 3 ardı-

şık gebelik kaybı yaşayan kadınlar içinde uterin yapısal bozuklukların oranı yine benzer şekilde %17,6 olarak bulunmuştur²⁶. Bu nedenle TKG hastalarında uterin anatomisinin değerlendirilmesi gerekli ve önemlidir. Ultrasonografi (USG) kolay ulaşılabilir, non-invaziv ve ekonomik olarak uygun bir ilk basamak tetkik olsa da, yüksek pozitiflik oranına sahiptir. Diğer yandan, daha kesin sonuçlara ulaşma imkanı veren 3 boyutlu USG ise; ESHRE/ESGE konsensus grubu tarafından yüksek riskli hastalarda uterin anomalilerin araştırılmasında kullanılması önerilmektedir. Yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise şüpheli kompleks malformasyonların varlığı ve tanısal güçlük yaşanan durumlarda yardımcı bir tanı aracıdır²⁷. Diğer bir non-invaziv ve maliyet açısından uygun tetkik olan histerosalpingografi (HSG), MRG'ye ulaşamayan durumlarda yüksek doğruluk oranları ile Müllerian anomaliler ve submukozal miyom, sineşi veya polip gibi edinsel intrauterin anomalilerin tanısında kullanılabilir¹.

Konjenital Uterin Anomaliler

Çok sayıda çalışmayı içeren bir derlemenin sonuçlarına göre, fertil kadınları içeren genel popülasyonda konjenital uterin anomalilerin oranı %4,3 iken; TKG hasta grubunda %12,6 olarak bildirilmiştir²⁸. Bunların arasında yaklaşık %5 oranda uterin septum en sık görülen konjenital anomalidir²⁵. Didelfis, unikornuat ve bikornuat uterus gibi diğer konjenital anomaliler ise erken gebelik kaybından çok preterm eylem ile ilişkilendirilmektedir⁴.

Unikornuat uterus ve uterus didelfis için düzeltici cerrahi müdahale bulunmazken, uterin septum ise histeroskopik cerrahi girişim ile düzeltilebilmektedir. Literatürde birkaç çalışmada uterin septal bozukluğun cerrahi tedavisi ile gebelik kaybı oranlarında azalma ve canlı doğum oranlarında artış gösterilmiştir. Kupesic ve ark. çalışmalarında histeroskopik septal rezeksiyon sonrası düşük oranının %41,7'den %11,9'a indiğini bildirirken²⁹, ülkemizden Saygılı-Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada düşük oranının %94,3'ten %16,1'e gerilediğini ve canlı doğum oranının %2,4'ten %75'e çıktığını yayınlamışlardır³⁰. Ancak, uterin septumun cerrahi tedavisinin gebelik sonucunu iyileştirdiğine dair herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Buna rağmen; ASRM tarafından yayınlanan ve Almanya, Avusturya ve İsviçre dernekleri tarafından da desteklenen uterin septuma yaklaşım hakkında yayınlanan kılavuza göre, septumun rezeksiyon ile tedavisi önerilmektedir³. Elimizde verilere göre rezeksiyon sonrası uterin kavitenin 2 ay içinde iyileştiği düşünülse de, uterin septum tedavisi sonrası gebe kalmak için beklenilmesi gereken süre hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır³¹.

Edinsel Uterin Anomaliler

Literatüre göre miyomlar daha yüksek düşük oranları ile ilişkilendirilse de³², miyomektominin düşük oranını azalttığına dair kanıt bulunmamaktadır³³. Bilindiği gibi miyomların gebelik üzerine etkisi açısından submüköz miyomlar en etkili iken, subseröz miyomlar en az etkili ve intramural miyomlar ise orta derecede etkili olmaktadır. Toplam 30 kadını içeren histeroskopik submüköz miyom rezeksiyonu sonuçlarının bildirildiği randomize kontrollü çalışmaya göre, düşük oranı miyomektomi grubunda (n=8) %38, 5 ve kontrol grubunda (n=22) %50 olarak bulunmasına rağmen; dahil edilen hasta sayılarının düşük olması nedeniyle kesin bir sonuca ulaşmak mümkün olmamaktadır³⁴. Submüköz miyomların TGK hasta grubundaki etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise, 79 hastanın 25'inde histeroskopik rezeksiyon sonrası mid-trimestir gebelik kaybı oranının %21, 7'den %0'a indiği gösterilmiştir³⁵. Ancak gebelik sonuçlarındaki iyileşmeden yapılan cerrahi müdahalenin sorumlu olup olmadığı, tedavi uygulanmamış olan kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle bilinmemektedir.

Miyomlarda olduğu gibi, polipler ve intrauterin adezyonların tedavisinin de gebelik kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır^{4, 6}. Yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ile daha kesin sonuçlara erişilene dek, ASRM tarafından da önerildiği üzere bu bozuklukların cerrahi tedaviyle düzeltilmesi C düzeyi kanıt ile desteklenmektedir³.

ENDOKRİN NEDENLER

Maternal endokrin bozuklukların araştırılması ve tedavi edilmesi önerilse de, hangi endokrin disfonksiyonun TGK oluşumunda etkili olduğu konusunda tartışmalar halen devam etmektedir.

Tiroid Disfonksiyon

Tüm tiroid bozukluk vakalarında optimum gebelik sonucu elde etmek için konsepsiyon öncesi ötiroid duruma erişmek önemlidir. Eğer tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi normal düzeyde ise, rutin tiroksin (T4) incelemesi ve tiroid otoantikör araştırılmasının yararı hakkında kanıt bulunmamaktadır³⁶. Ancak bu konu hakkındaki çelişkili nokta, TSH için normal üst limit seviyesi görüş birliği bulunmamasıdır. TSH düzeyi 4.0-5.0 mIU/L eskiden normal olarak kabul edilirken son zamanlarda eşik değerinin düşürülerek TSH seviyesi 2.5 mIU/L üzerinde olan vakaların TGK açısından riskli kabul edilmesi yönünde görüşler artmıştır.

Yine de sublinik hipotiroidi tanısı için TSH eşik değerinin düşürülmesinin veya bu hastalarda tiroksin tedavisi TKG hastalarında gebelik iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Gebelik öncesi TSH incelemesinde eşik değeri 2.5 mIU/L olarak alan 2 farklı çalışmanın sonuçlarına göre, artmış düşük riski ile ilişki gösterilememiştir^{37, 38}. Yine TSH için >2, 5 mIU/L eşik değer almış olan 3 ayrı çalışmada, TKG hastalarında tiroksin replasmanı ile düşük veya canlı doğum oranlarında iyileşme saptanamamıştır³⁹⁻⁴¹. Geniş kapsamlı bir retrospektif kohort çalışmasının sonuçlarında ise, tiroksin replasmanının gebelik kaybı oranını ancak TSH >4 mIU/L olan hastalarda düşürdüğü ve 2, 5-4,0 mIU/L aralığında ise anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür⁴². Elimizde olan bilgilerin ışığında, Amerikan Tiroid Derneği'nin de tavsiye ettiği gibi tiroksin tedavisinin ancak TSH > 4,0 mIU/L olduğu durumlarda uygulanması önerilmektedir⁴³.

Tiroid bozukluklar hakkında bir diğer tartışmalı konu, tiroid otoantikorları (tiroid peroksidaz-TPO, tiroglobulin) artmış düşük riski ile ilişkisi ve bu durumda tedavinin gebelik sonucunu iyileştirip iyileştirmedir. Bu konu üzerinde geniş hasta gruplarını içeren kontrollü çalışmaların yokluğu nedeniyle, izlenmesi gereken yol hakkında farklı öneriler bulunmaktadır. ESHRE, tüm TKG hastalarında TSH ve TPO otoantikor incelemesini önermektedir⁴⁴. Amerikan Tiroid Derneği ise, otoantikor varlığı ile beraber TSH>4 mIU/L olan hastalarda tiroksin tedavisi kuvvetle önerilirken, otoantikor varlığı ve TSH >2, 5 mIU/L olduğu durumda tiroksin uygulaması hakkında zayıf öneri bulunmaktadır⁴³.

Diabetes Mellitus (DM)

Kontrollü DM'un TKG açısından risk faktörü olmadığı bildirilmektedir. Ancak kontrolsüz DM artmış gebelik kaybı ile ilişkilendirilmektedir⁴⁵.

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS prevalansı, TKG yaşayan kadınlarda (%40) komplikasyonsuz reproduktif geçmişi olan kadınlardan (%22) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak ovaryan morfoloji değerlendirmesiyle gebeliğin sonucu hakkından öngörüle bulunmak mümkün olmamaktadır.⁴⁶

Gebelik kaybı ve PKOS ilişkisi incelemelerinde, dikkat çekici konu insülin direncidir. İnsülin direnci varlığında, muhtemelen fibrinolitik cevabın bozulması nedeniyle, gebelik kaybı oranlarında artış gösterilmiştir^{47, 48}. Fibrin plazma konsantrasyonu, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI1) genindeki 4G/5G polimorfizmi ile belirlenmektedir. Hipofibrinoliz ile ilişkili olan homozigot 4G/4G poli-

morfizmi, polikistik overi ve TGK öyküsü olan kadınlarda normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür⁴⁹. PAII geninin prometer bölgesinde insülin cevap elementinin bulunması, hiperinsülineminin fibrinoliz bozukluğu ve dolayısıyla gebelik kaybı ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir¹³. Buna rağmen, ESHRE TGK hastalarında sonraki gebelik prognozunun iyileştirilmesi açısından PKOS, açlık insülin ve glukoz değerlendirmelerinin yapılmasını önermemektedir⁹. Bir metaanalizin sonuçlarına göre ise, insülin direncinde kullanılan metformin tedavisinin PKOS hastalarında gebelik kaybı riskini azaltmadığı bulunmuştur⁵⁰.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, hipotalamik-pituiter-ovaryan aksta etkilenme sonucu folikülogenez ve oosit matürasyonunun bozulması ve/veya kısa lüteal faz nedeniyle TGK'ye yol açabilmektedir. Dopamin agonistleri (bromokriptin) ile prolaktin seviyesinin normale getirilmesinin TGK hastalarında gebelik sonucunu iyileştirdiği gösterilmiştir⁵¹.

Luteal Faz Defekti

Luteal faz yetmezliği sonucunda, yetersiz progesteron düzeyleri nedeniyle normal implantasyon ve embriyo gelişimi için gerekli olan sekretuar endometrium elde edilememektedir. Ancak luteal faz defekti ve TGK arasındaki ilişki, luteal faz yetmezliği tanısı koymak için gerekli tanı kriterlerinin yetersizliği nedeniyle yeterince değerlendirilememiştir¹. TGK hastalarında rutin olarak luteal faz defekti incelemesi önerilmemektedir⁴.

ENFEKSİYON

Sporadik gebelik kaybı yaşayan kadınların vajinal/servikal sekresyon ve serumlarında üreaplazma, mikoplazma hominis, klamidya, listeria monocytogenes, toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs ve herpes virüs (TORCH) patojenlerinin daha sıklıkla saptandığı bildirilmektedir⁵². Ancak TGK'de herhangi bir enfeksiyonun etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle bu enfeksiyöz ajanlar için rutin inceleme önerilmediği gibi, herhangi bir antibiyotik kullanımının katkısına dair kanıt yoktur.

Bakteriyel vajinozis varlığı 2. Trimester gebelik kaybı ve preterm eylem ile ilişkilendirirse de TGK ile ilişkisine dair kanıt bulunmamaktadır⁵³. Ugwumade ve

ark. tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada erken gebelikte bakteriyel vajinozis taraması ve oral klindamisin tedavisiyle gebelik kaybı oranında düşüş gösterilse de⁵⁴, literatürde çok sayıda farklı araştırmacı tüm gebelerde bakteriyel vajinozis taraması ve tedavisinin yararına dair kanıt olmadığını bildirmiştir.

İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER

Normal gebelik sürecinde ve TKG hastalarında meydana gelen immünojenik değişikliklerin anlaşılması adına çeşitli çalışmalar bulunsun da, literatürdeki veriler henüz belirli bir immün disfonksiyonun gebelik kaybına etkisi veya buna yönelik bir tedavinin gebelik sonucunu iyileştirmesi hakkında bir yargıya varmak için yetersizdir. ESHRE tarafından TKG araştırmasında HLA tayini, anti-HY antikor ölçümü, sitokin testi veya sitokin polimorfizmi, doğal öldürücü (NK) hücre ölçümü ve anti-HLA antikor değerlendirilmesi önerilmektedir⁴⁴.

Gebelik sürecinde uterin mukozadaki NK hücreler, maternal fetal arayüzdeki sitokin yanıtının oluşmasını sağlamaktadırlar. TKG hastalarının uterin mukozasında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyede NK hücreleri bulunduğu gösterilmiştir⁵⁵⁻⁵⁷. Ancak kandaki ve uterin mukozadaki NK hücre seviyeleri birbiri ile ilişkisiz olmakla beraber, kan NK hücre seviyesinin TKG açısından herhangi bir öngörü değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle TKG hastalarında kan NK hücre seviyesi ölçümünün herhangi bir yararı olduğu söylenemez¹³. Birkaç farklı çalışmada intravenöz immünglobulin tedavisinin TKG'ye etkisi araştırılrsa da herhangi bir yararı gösterilememiştir^{58, 59}. Normal gebelikte sitokin yanıtına T-helper-2 hücreler katkıda bulunurken; TKG hastalarındaki sitokin yanıtında T-helper-1 hücrelerin baskın olduğu görülmüştür. Ancak bu konuda herhangi bir immünomodülatör tedavinin yararı konusunda kesin bir yargıya varmak için gerekli çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir^{60, 61}.

Bazı çalışmalarda rekürren düşük yaşayan kadınlarda çeşitli otoantikor yükseklikleri araştırılrsa da, mevcut veriler TKG ve otoantikor varlığı arasında kesin bir ilişki kurmak için yeterli değildir. Randomize kontrollü bir çalışmada, otoantikor baskılama amacıyla streoid kullanımının canlı doğum oranını yükseltmediği gibi preterm eylem riskini arttırdığı gösterilmiştir⁶². Birçok farklı çalışmada TKG hastalarında artmış anti-nükleer antikor (ANA) prevalansı gösterilmiş olsa da⁶³, anlamlı ANA artışının sadece otoimmün hastalığı olan TKG vakalarında bulunup otoimmün hastalığı olmayan TKG vakalarında saptanamamış olması⁶⁴; TKG araştırmasında ANA'nın yeri konusunda kafa karıştırıcı olmuştur. ANA pozitifliği ve TKG arasında kesin bir ilişki belirlenmemiş olsa da ANA'nın gebelik sonucunu olumsuz etkileyebileceğine dair bulgular olması nedeniyle, TKG vakalarında açıklayıcı nedenlerle ANA araştırmasının yapılabileceği önerilmiştir⁴⁴.

Diğer Faktörler: Yaşam Tarzı Değişiklikleri, Psikolojik Faktörler, Erkek Faktörü

Sigara, obezite, kokain kullanımı, alkol tüketimi (haftada 3-5 kez), kahve tüketimi (>3 fincan) gibi faktörlerin artmış gebelik kaybı riskiyle ilişkileri gösterilmiştir⁶⁵⁻⁶⁷. Bu nedenle hastalar bu konularda yaşam tarzı değişikliği yapması ve vücut-kitle endeksinin optimize edilmesi konusunda teşvik edilmelidir.

Gebelik kaybı sürecine çiftler üzerinde yoğun psikolojik etkilerinin olduğu aşıkardır. Kesin bir ilişkinin kanıtlanması için çok sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışmaların varlığına ihtiyaç olsa da; genel görüş, TKG takibi yapan belirli bir klinikte haftalık ultrason incelemesi eşliğinde psikolojik destek uygulanmasının yararlı olduğudur^{4, 68, 69}.

Sperm morfolojisi dahil olmak üzere standart spermiyogram parametrelerinin TKG açısından prediktif değeri olmadığı düşünülmektedir⁷⁰. TKG hastalarında artmış oranda sperm anöplodisi ve DNA fragmantasyonu saptanmış olsa da, bu anormal bulguların da artmış gebelik kaybı riski açısından prediktif olamayacağı belirtilmektedir^{71, 72}. Bu nedenle TKG hastalarında bu açılardan rutin inceleme önerilmemektedir.

SONUÇ

TKG hastaları çok sayıda faktöre yönelik uygun inceleme ve araştırmayı gerektiren kompleks vakalardır. Bu hastalarda uygun yaklaşım, etyolojiyi saptamak ve buna uygun tedaviyi uygulamaya yönelik olmalıdır. Bunu yaparken tek bir hastada birkaç farklı etyolojik nedenin aynı anda bulunabileceği de unutulmamalıdır. Bu yüzden TKG'ye yaklaşım hastaya göre kişiselleştirilmiş şekilde olmalıdır. Literatürde farklı kılavuzlarda TKG hastasına yaklaşım hakkında farklılık gösterebilen öneriler klinisyenler açısından kafa karıştırıcı olabilir de, genel yaklaşım şeması tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).

Yukarıda ayrıntılı olarak incelenmiş olan tüm etyolojik faktörlerin dışında, TKG hastalarının %50-75'inde herhangi bir etyolojik neden saptanamadığı akıldatutulmalıdır. Bu vakalarda önemli olan sonraki gebeliklerde başarı oranının maternal yaşa bağlı değişmekle beraber %50-60 gibi yüksek oranlarda olduğunun unutulmamasıdır^{4, 73, 74}. Bu nedende TKG hastalarında eğer belirli bir neden saptanabiliyorsa etyolojiye yönelik tedavi uygulanmalı, açıklanamayan TKG durumlarında ise ampirik tedaviden kaçınılmalıdır.

Tablo 2. Güncel literatür kanıtlarına dayalı TGK hastasına yaklaşım

Etyoloji	Kanıt dayalı öneriler
Yapısal kromozom anomalileri	Genetik danışmanlık
Embriyonel kromozom anomalileri	Düşük materyalinin karyotip incelemesi bilgi vericidir
AFS	Anfraksiyone heparin ve düşük doz aspirin
Kalıtısal trombofililer	Tarama önerilmez
Uterin septum	Histeroskopik rezeksiyon
Submüköz miyom, polip ve adezyonlar	Histeroskopik rezeksiyon
Tiroid disfonksiyonu	TSH > 4mIU/L ise tiroksin tedavisi (Tiroid otoantikör pozitifliği varsa TSH > 2, 5 mIU/L ise tiroksin tedavisi düşünülebilir)
Sigara, alkol, kokain kullanımı	Yaşam tarzı değişikliği
Obezite	VKİ düşürülmesi
Psikolojik faktörler	Psikolojik destek ve danışmanlık
Açıklanamayan TGK	İmmünolojik faktörlerin tedavisi önerilmez

TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı; AFS: Anti-fosfolipid sendromu; TSH: Tiroid stimulan hormon; VKİ: Vücut kitle endeksi.

Referanslar

- Pandey D, Gupta S. Current update on recurrent pregnancy loss. *J Basic Clin Reprod Sci.* 2019;8(1):1-6. doi:10.4103/2278-960X.194515
- Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17).
- Bettina Toth A, Würfel W, Bohlmann M, et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050) Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Nivea. *Geburtsh Frauenheilk.* 2018;78:364-381. doi:10.1055/a-0586-4568
- Practice T, Medicine R. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
- Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: How can we explain it? *Hum Reprod.* 2012;27(7):1882-1886. doi:10.1093/humrep/des102
- Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2019;59(1):36-44. doi:10.1111/ajo.12920
- Maternal Age And Fetal Loss: Population Based Register Linkage Study on JSTOR. Accessed June 14, 2021. <https://www.jstor.org/stable/25224904>
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Br Med J.* 1989;299(6698):541-545. doi:10.1136/bmj.299.6698.541
- Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):497-503. doi:10.1016/j.rbmo.2019.04.008

10. Liu X, Qiu Y, Yu ED, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2020;83(4):1-12. doi:10.1111/aji.13219
11. Christiansen OB, Andersen AMN, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2005;83(4):821-839. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.018
12. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):132-145. doi:10.1097/GRF.0b013e31802f1c28
13. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535):601-611. doi:10.1016/S0140-6736(06)69204-0
14. Franssen MTM, Musters AM, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(4):467-475. doi:10.1093/humupd/dmr011
15. Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a reciprocal translocation: A systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):470-481. doi:10.1055/s-0031-1293201
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
17. Practice Bulletin No. 118: Antiphospholipid Syndrome : Obstetrics & Gynecology. Accessed June 15, 2021. https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2011/01000/Practice_Bulletin_No__118__Antiphospholipid.36.aspx
18. Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(2). doi:10.1002/14651858.cd002859.pub2
19. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):135-144. doi:10.1016/S0029-7844(01)01646-5
20. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the Association between Hereditary Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss: A Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164(5):558-563. doi:10.1001/archinte.164.5.558
21. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9361):901-908. doi:10.1016/S0140-6736(03)12771-7
22. Arachchilage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):50-60. doi:10.1055/s-0038-1657782
23. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016;127(13):1650-1655. doi:10.1182/blood-2015-12-626739
24. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(7). doi:10.1002/14651858.CD004734.pub4
25. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2013;99(7). doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.152
26. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-1243. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.01.166

27. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod.* 2016;31(1):2-7. doi:10.1093/humrep/dev264
28. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-174. doi:10.1093/humupd/7.2.161
29. Kupešić S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2002;30(1):9-17. doi:10.1515/JPM.2002.002
30. Saygili-Yilmaz E, Yildiz S, Erman-Akar M, Akyuz G, Yilmaz Z. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(4):289-292. doi:10.1007/s00404-002-0378-4
31. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, et al. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106(3):530-540. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.014
32. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.051
33. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416-425. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.034
34. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):106-109. doi:10.1080/09513590600604673
35. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3274-3279. doi:10.1093/humrep/der293
36. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 SUPPL.):s1-s7. doi:10.1210/jc.2007-0141
37. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2634-2637. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.056
38. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2920-2922. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.041
39. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1326-1331.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1975
40. Uchida S, Maruyama T, Kagami M, et al. Impact of borderline-subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(6):1014-1020. doi:10.1111/jog.13319
41. van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online.* 2016;33(6):745-751. doi:10.1016/j.rbmo.2016.09.002
42. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ.* 2017;356. doi:10.1136/bmj.i6865
43. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457

44. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):1-12. doi:10.1093/hropen/hoy004
45. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: Evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1113-1117. doi:10.2337/diacare.28.5.1113
46. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - A reappraisal. *Hum Reprod*. 2000;15(3):612-615. doi:10.1093/humrep/15.3.612
47. Craig LTB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2002;78(3):487-490. doi:10.1016/S0015-0282(02)03247-8
48. Glueck CJ, Awadalla SG, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril*. 2000;74(2):394-397. doi:10.1016/S0015-0282(00)00630-0
49. Carrington B, Rai R, Regan L. Polycystic ovaries, insulin resistance, hypofibrinolysis and recurrent miscarriage. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:20.
50. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Effect of preconceptual metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1646-1658. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.087
51. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*. 1998;70(2):246-252. doi:10.1016/S0015-0282(98)00164-2
52. Penta M, Lukic A, Conte MP, Chiarini F, Fioriti D, Longhi C, Pietropaolo V, Vetrano G, Villaccio B, Degener AM SL. Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. *New Microbiol*. 26(4):329-337.
53. Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, Morgan DJ, Ison C, Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 1994;308(6924):295. doi:10.1136/bmj.308.6924.295
54. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9362):983-988. doi:10.1016/S0140-6736(03)12823-1
55. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56 + natural killer cells in women with recurrent miscarriage: A histomorphometric study. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2727-2730. doi:10.1093/humrep/14.11.2727
56. Quenby S, Bates M, Doig T, et al. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2386-2391. doi:10.1093/humrep/14.9.2386
57. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol*. 1996;156(10).
58. Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):921-941. doi:10.1111/aogs.13352
59. Egerup P, Lindschou J, Glud C, Christiansen OB. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: A systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141588. doi:10.1371/journal.pone.0141588

60. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker A V. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(3):933-938. doi:10.1006/bbrc.1998.8549
61. Von Wolff M, Thaler CJ, Strowitzki T, Broome J, Stolz W, Tabibzadeh S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: Dysregulation in habitual abortion. *Mol Hum Reprod.* 2000;6(7):627-634. doi:10.1093/molehr/6.7.627
62. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and Aspirin in Women with Autoantibodies and Unexplained Recurrent Fetal Loss. *N Engl J Med.* 1997;337(3):148-154. doi:10.1056/nejm199707173370302
63. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update.* 1996;2(4):271-293. doi:10.1093/humupd/2.4.271
64. Kwak-Kim J, Skariah A, Wu L, Salazar D, Sung N, Ota K. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):943-947. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.015
65. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: A systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):507-513. doi:10.1055/s-0031-1293204
66. Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Heal.* 2002;28(SUPPL. 2):84-96.
67. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and Tobacco Use and the Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med.* 1999;340(5):333-339. doi:10.1056/nejm199902043400501
68. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997;12(2):387-389. doi:10.1093/humrep/12.2.387
69. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(2):140-146. doi:10.1016/S0002-9378(84)80164-7
70. Hill JA, Abbott AF, Politch JA. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertil Steril.* 1994;61(4):776-778. doi:10.1016/s0015-0282(16)56661-8
71. Carlini T, Paoli D, Pelloni M, et al. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(1):58-65. doi:10.1016/j.rbmo.2016.09.014
72. Esquerré-Lamare C, Walschaerts M, Chansel Debordeaux L, et al. Sperm aneuploidy and DNA fragmentation in unexplained recurrent pregnancy loss: A multicenter case-control study. *Basic Clin Androl.* 2018;28(1):1-10. doi:10.1186/s12610-018-0070-6
73. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2868-2871. doi:10.1093/humrep/14.11.2868
74. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidegaard Ø, Andersen AMN, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: What is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* 2012;119(1):37-43. doi:10.1097/AOG.0b013e31823c0413

