



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GONAL F (FOLLİTROPİN ALFA) VE PERGOVERİS
(FOLLİTROPİN ALFA VE LUTROPİN ALFA) KULLANILAN
IVF SİKLUSLARINDA OVARYAN STİMÜLASYON
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Eda GÖKDAĞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GONAL F (FOLLİTROPİN ALFA) VE PERGOVERİS
(FOLLİTROPİN ALFA VE LUTROPİN ALFA) KULLANILAN
IVF SİKLUSLARINDA OVARYAN STİMÜLASYON
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Eda GÖKDAĞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Davut GÜVEN

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Çalıőmamı hazırlarken her konuda bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, destek olan danıőman hocam Prof. Dr. Davut GÜVEN'e teőekkürlerimi sunarım. Bu süreç boyunca yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Ayőe Zehra ÖZDEMİR'e, ayrıca tüm asistanlık sürecinde bana her konuda emek veren Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen aileme teőekkürü borç bilirim.

Dr.Eda GÖKDAĞ

Őubat 2022

BEYAN

“Gonal f(follitropin alfa) ve pergoveris(follitropin alfa ve lutropin alfa) kullanılan ıvf sikluslarında ovaryan stimülasyon sonuçlarının karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

Amaç

Çalışmamızın amacı; IVF’te ovaryan stimülasyonda kullandığımız gonadotropin tedavisinde follitropin alfa’ya lutropin alfa eklenmesinin, tek başına follitropin alfa’ya göre tedavi dozu, süresi, toplanan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı ve canlı doğumlar üzerine etkisinin karşılaştırılmasıdır. İki ilaç arasında öncelikli olarak canlı doğum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var mı görmeyi amaçladık. İlaçların kullanımı sırasında oluşabilecek OHSS (ovaryan hiperstimülasyon sendromu) yan etkisi açısından iki ilacın birbirine üstünlüğünü de kıyasladık.

Hastalar ve Yöntem

2021 ocak ve 2021 haziran ayları arasında Ondokuz mayıs üniversitesi tıp fakültesi hastanesi tüp bebek merkezine başvuran 20-44 yaş aralığındaki, herhangi bir sebepten (açıklanamayan infertilite, düşük over rezervi, erkek faktörü vb.) 1 yıllık düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan infertil kadınlar çalışmaya dahil edildi. Bu tarihler arasında kliniğimizde ovaryan stimülasyon için Pergoveris tercih ettiğimiz 50 kadın hasta ve Gonal-f tercih ettiğimiz 50 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 20-44 yaş aralığında, düzenli adet gören, en az 1 yıllık düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan (infertil) ve ilk kez ıvf tedavisi denenen kadın hastalar dahil edildi. Tekrarlayan ıvf siklusu olan, 20 yaş altı ve 44 yaş üstü, PCOS ve endometriozis tanılı, azalmış over rezervi nedeniyle oosit havuzu yapılan, infertilite sebebi hipogonadotropik hipogonadizm ve erkek faktörü azospermi ve total progressif motil sperm sayısı 1.5 milyon/ml altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, beden kitle indeksi, infertilite sebebi, infertilite süresi, bazal fsh değeri, antral folikül sayıları kaydedildi. Uygun gonadotropin seçiminden sonra ilacın dozu ve indüksiyon süreleri karşılaştırılarak , toplanan oosit sayısı, metafaz 2 (M2) oosit sayısı, oluşan embriyo sayıları, embriyo derecesi, dondurulan ve transfer edilen embriyo sayıları kaydedildi.

Bulgular

Bireysel özellikleri benzer Gonal-f ve Pergoveris kullanan hasta grupları arasında infertilite nedenleri benzerdir. Kullanılan ilaç dozu Pergoveriste daha yüksek olup, indüksiyon süreleri her iki ilaç için benzerdir. Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, oluşan-dondurulan-transfer edilen embriyo sayıları benzerdir. 3.gün transfer

edilebilen embriyolar gonal-f kullanan hastalarda daha fazla iken; 5. gün transfer edilebilen embriyolar her iki grup içinde benzerdir. Canlı doğum, ikiz gebelik, abortus, ektopik gebelik, kimyasal gebelikle sonuçlanması ve OHSS yan etkisi açısından her iki grup benzerdir. Pergoveris kullanan 8 hastada embriyo oluşmamıştır. Gonal-f kullanan hastaların tamamında embriyo oluşumu gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Gonal-f ve Pergoveris ilaçları ile ovaryan stimülasyonu sonucunda toplanan oosit sayısı, oluşan-transfer edilen-dondurulan embriyo sayısı, canlı doğum oranı, çoğul gebelik oranı ve OHSS açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Ovaryan stimülasyon, Gonadotropinler, Oosit sayısı, Embriyo sayısı, Canlı doğum, OHSS

ABSTRACT

Objective

The aim of this study is to compare the effect of adding lutropin alfa to follitropin alfa in gonadotropin treatment, which we use in ovarian stimulation in IVF, on treatment dose, duration, number of oocytes collected, number of embryos formed and live births compared to follitropin alfa alone. We primarily aimed to see if there is a statistically significant difference in the number of live births between the two drugs. We also compared the superiority of the two drugs to each other in terms of OHSS (ovarian hyperstimulation syndrome) side effects that may occur during the use of drugs.

Patients and Methods

Infertile women aged 20-44 years who applied to Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital IVF center between January 2021 and June 2021 and could not get pregnant despite 1 year of regular unprotected intercourse for any reason (unexplained infertility, low ovarian reserve, male factor, etc.) were included in the study. Between these dates, 50 female patients for whom we preferred Pergoveris for ovarian stimulation in our clinic and 50 female patients for whom we preferred Gonal-f were included in the study. The study included female patients aged 20-44 years, who had regular menstruation, who could not become pregnant (infertile) despite at least 1 year of regular unprotected intercourse, and who tried IVF treatment for the first time. Patients with recurrent IVF cycles, under the age of 20 and over the age of 44, diagnosed with PCOS and endometriosis, oocyte pooling due to decreased ovarian reserve, hypogonadotropic hypogonadism due to infertility and male factor azoospermia and total progressive motile sperm count below 1.5 million/ml were excluded from the study. Patients' age, body mass index, cause of infertility, duration of infertility, basal fsh value, and antral follicle count were recorded. After choosing the appropriate gonadotropin, the dose and induction times of the drug were compared, and the number of oocytes collected, the number of metaphase 2 (m2) oocytes, the number of embryos formed, the embryo grade, the number of frozen and transferred embryos were recorded.

Results

The causes of infertility are similar among the patient groups using Gonal-f and Pergoveris with similar individual characteristics. The drug dose used is higher in Pergoveris, and the induction times are similar for both drugs. The number of collected oocytes, the number of M2 oocytes, the number of formed-frozen-transferred embryos are similar. While embryos that can be transferred on the 3rd day are higher in patients using gonadotropin-releasing hormone analog (GnRH-a); embryos transferable on day 5 were similar in both groups. Both groups were similar in terms of results of live birth, twin pregnancy, abortion, ectopic pregnancy, chemical pregnancy and OHSS side effects. No embryos were formed in 8 patients using Pergoveris. Embryo formation was observed in all patients using Gonal-f.

Discussion ve Conclusions

No significant difference was found in terms of number of oocytes collected, the number of formed-transferred-frozen embryos, live birth rate, multiple pregnancy rate and OHSS as a result of ovarian stimulation with Gonal-f and Pergoveris drugs.

Keywords: Ovarian stimulation, Gonadotropins, Oocyte count, Embryo count, Live birth, OHSS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. IVF Başarısını Etkileyen Parametreler	3
2.1.1. Kadının yaşı.....	3
2.1.3. İnfertilite nedenleri	3
2.1.4. Over rezerv testleri	5
2.2. IVF Tedavi Protokolleri.....	7
2.2.1. GnRH agonist kullanılan protokoller	7
2.2.2. GnRH antagonist kullanılan protokoller	10
2.3. IVF Tedavisinde Kullanılan Gonadotropinler	12
2.3.1. Gonal f (follitropin alfa)	12
2.3.2. Pergoveris (follitropin alfa ve lutropin alfa).....	19
3. HASTALAR VE YÖNTEM	25
3.1. Etik Kurul Onayı, Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri, Grupların Oluşturulması.....	25
3.2. Retrospektif Olarak Hastalara Ait Verilerin Toplanması	25
3.2.1. IVF tedavi protokolü başlamadan önce hastanın değerlendirilmesi.....	25
3.2.2. IVF tedavi protokolü seçimi.....	26
3.2.3. IVF tedavisi ile elde edilen oositler ve değerlendirilmesi	27
3.2.4. Embriyo gelişimi ve derecelendirilmesi.....	27
3.2.5. Embriyo transferi.....	29
4. İSTATİSTİKSEL BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42
EKLER	47

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMH	: Anti Müllerian Hormon
ART	: Asiste Üreme Teknikleri
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Test
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
E2	: Estradiol
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GIFT	: Gamet İntra Fallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
GnRH _a	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti
GnRH-ant	: Gonadotropin Releasing Hormon Antagonisti
Hcg	: Human Koryonik Gonadotropin
ICSI	: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	: İntra Uterin İnseminasyon
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinize Edici Hormon
MLP	: Mid-luteal Progesteron
MPF	: Maturation Promoting Factor
NICE	: The National Institute for Health and Care Excellence
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OK	: Oral Kontraseptif
OMÜ KAEK	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
OPU	: Oosyt Pick Up
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
r-FSH	: Rekombinant Folikül Stimüle Edici Hormon
r-Hcg	: Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin
r-Hfsh	: Rekombinant Human Folikül Stimüle Edici Hormon
r-hLH	: Rekombinant Human Luteinize Edici Hormon
r-LH	: Rekombinant Luteinize Edici Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ZIFT : Zygote Intra Fallopian Transfer

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: GnRH agonisti ilaçların standart long protokol tedavi şekli [tjrms 2017;1(1)]

Şekil 2: GnRH antagonist uygulamaları tedavi şeması (Reproductive biology and endocrinology)

Şekil 3: GnRH agonist ve antagonist tedavi uygulamalarının farklılıkları

Şekil 4: Gonal-f piyasa preparat örneği

Şekil 5: Pergoveris piyasa preparat örneği

Şekil 6: Veri toplama formu 1

Şekil 7: M (metafaz) 2 oosit

Şekil 8: Veri toplama formu 2

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Araştırmaya katılanların yaşlarına ait tanımlayıcı istatistik

Tablo 2: Ovaryan stimülasyon öncesi bireysel özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 3: İnfertilite nedenlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4: İndüksiyon tedavisiyle elde edilen bulguların karşılaştırılması

Tablo 5: Transfer edilen embriyo gününün ilaçlar arasında karşılaştırılması

Tablo 6: Gruplara göre embriyo oluşumunun karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplara göre embriyo derecelerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Oluşan gebeliklerin canlı doğumla sonuçlanması açısından grupların değerlendirilmesi

Tablo 9: Canlı doğumların tekiz ve çoğul gebelik açısından gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 10: OHSS tablosu oluşturması açısından gruplar arasındaki karşılaştırma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

IVF (İn vitro fertilizasyon); yardımcı üreme tekniklerinin en yaygın kullanılan, infertil çiftlerin gebe kalma ve çocuk doğurma şanslarını artıran bir yöntemdir. Dünyada ilk başarılı IVF olgusu İngiltere’de Dr.Robert Edwards tarafından Temmuz 1978’de bildirildi. IVF ile doğan ilk bebek Louisa Brown’dır. IVF, Dr.Edwards'a 2010 yılında Nobel Tıp Ödülü kazandırdı. Türkiye'nin ilk tüp bebek yöntemiyle dünyaya gelen bebeği Aralık 1988’de Samsun’da sezaryenle doğan Dilek Katrancı’dır.

IVF’in temel amacı infertil çiftin sağlıklı bebek sahibi olmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki tüm canlı doğumların sırasıyla %1.6 ve %4.5'ini IVF oluşturmaktadır (1). Temel prensibi ovum ve spermin laboratuvar ortamında bir tüp içerisinde bir araya getirilerek fertilizasyonun kendiliğinden olmasının beklenmesidir. IVF’de başarılı implantasyon için sağlıklı embriyo, reseptif endometrium ve optimal transfer tekniği gereklidir (2).

IVF ilk olarak tubal patoloji nedeniyle geliştirilen yöntem olmasına rağmen; günümüzde açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, endometriozis, servikal faktör, hormonal bozukluklar nedeniyle de kullanılan yöntemdir.

IVF’te overlerin uyarılması ve çok sayıda oosit elde edilmesi hedeflenir. IVF için uygulanan ovaryan stimülasyon rejimlerinin başarısızlık şansı düşük, ilaçların maliyeti, yan etkileri ve riskleri az olmalıdır. İdeal tedavi protokolü seçimi her hastanın yaş, over rezervi, antimüllerian hormon (AMH) düzeyi, bazal folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyi, vücut kitle indeksi gibi bireysel özellikleri ve varsa daha önceki stimülasyona cevapları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Dolayısıyla standart bir protokol uygulamadan ziyade bireyselleştirilmiş tedaviler esastır (3).

IVF’te ovaryan stimülasyonda birçok tedavi rejimi mevcuttur. Klomifen sitrat, human menapozal gonadotropinler, rekombinant FSH, LH surge amaçlı kullanılan ilaçlar, rekombinant hCG, gonadotropin releasing hormon agonistleri ve antagonistleri, luteal faz destekleyicileri (progesteron) bu amaçla kullanılabilir (2).

Çalışmamızda ovaryan stimülasyonda sıklıkla kullandığımız gonadotropinlerden follitropin alfa içeren GONAL-F ve follitropin alfa/lutropin alfa içeren PERGOVERİS adlı ilaçları ele alacağız. Follitropin alfa; hipofiz bezinden salgılanan

FSH gibi etki ederek foliküllerin gelişimini sağlar. Lutropin alfa ise; foliküllerin gelişimi ve endometrium üzerine olumlu etkisi vardır. Çalışmamızda tedaviye LH eklenmesiyle IVF başarısına katkısını görmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite 12 ay düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanır. Yedi çiftten birini etkilemektedir (4).

2.1. IVF Başarısını Etkileyen Parametreler

2.1.1. Kadının yaşı

IVF başarısını etkileyen en önemli parametredir. Oosit kalitesinin en iyi göstergesi kadının yaşıdır. Kadınlarda yaşın ilerlemesi ile overlerdeki oosit sayısı, kalitesi, fertilizasyon ve implantasyon oranları azalır; spontan abortus oranları artar. Over rezervindeki azalma özellikle 30 yaşından sonra hızlanır. Bu yüzden fertilite arzusu olan kadınların planladıkları gebeliklerini 35 yaştan sonraya ertelememeleri önerilir. Bologna kriterlerine göre ise kadın yaşının >40 olması kötü over cevabı için yeterli kriterlerden biridir (5). POSEIDON grubu da 2016 yılında IVF tedavisinde bir öploid blastokist elde etmek için AMH ve antral folikül sayıları düşük (antral folikül sayısı <5 ve AMH<1.2 ng/mL) olan grup 3 ve 4 hastalarda; 35 yaş altındaki ve üstündeki hasta gruplarında sırasıyla 4-7 ve 12 oosit toplanması gerektiğini yayınlamıştır (6).

2.1.2. İnfertilite süresi

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM), çocuk istemi olup 12 ay sonunda gebe kalamayan çiftler için infertilite araştırmasını önermektedir. Ancak kadın yaşının 35 üzerinde olması durumunda, yaşla beraber fertilite ve yardımla üreme teknikleri (YÜT) ile başarı oranları azalacağı için değerlendirmeye başlamak için 6 aydan daha uzun süre beklenilmemesi önerilmektedir (7, 8).

2.1.3. İnfertilite nedenleri

İnfertilitenin etiyolojisinde kadına ait faktörlerin %25'inden ovulatuvar bozukluklar, %20'sinden tubal faktörler, %10'undan uterin ya da peritoneal etkenler sorumludur (9). Sadece erkeğe ait faktörler infertilitenin %20'sinden sorumlu iken, infertil çiftlerin %30-40'ında ek bir neden olarak karşımıza çıkabilmektedir (10). İnfertil çiftlerin % 25'ni açıklayan bir neden bulunamamaktadır (9).

Kadının değerlendirilmesine öykü ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Genel tıbbi öyküde; gonadal fonksiyonları etkileyen (tiroid bozuklukları, galaktore, hirsutizm gibi) endokrin hastalıklar, meslek, toksin maruziyeti ve ilaç kullanımı

sorgulanmalıdır. Jinekolojik öyküde; adet düzeni, önceki gebeliklerin prognozu, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) öyküsü, kullanılan kontrasepsiyon metodları, önceki fertilité tedavileri sorgulanmalıdır. Geçirilmiş pelvik cerrahiler, adezyona neden olarak tubaovaryan fonksiyonu etkileyebileceğinden önem taşır. Kronik pelvik ağrı, dismenore ve disparoni endometriozis bulguları olabilmesi açısından önem taşır. Servikal sitoloji değerlendirilmelidir. Fizik muayene; VKI, tiroid muayenesi, varsa meme başı akıntısı, hirsütizm ve diğér hiperandrojenizm bulgularını içermelidir. Jinekolojik muayenede; servikovajinal anormallikler, uterin boyut, pozisyon, mobilite, cul de sac ve adneksiyal kitle açısından değerlendirme yapılmalıdır. Pelvik ultrasonografi pelvik değerlendirmenin tamamlayıcısı olarak kabul edilmektedir. Diğér değerlendirme testleri ovulatuvar fonksiyonu, ovaryan rezervi, uterin kavite ve tubal patensi ortaya koymak amacıyla planlanır.

Kadına ait en önemli faktör ovulatuvar disfonksiyondur. 21–35 günde bir, düzenli adet döngüsü ovulasyonun önemli göstergesidir. İki siklüs arası sürenin, özellikle kadın yaşına bağılı olarak varyasyon gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Ovulasyon göstergeleri olarak;

Mid-luteal progesteron (MLP): kolay uygulanır ve ovulasyonun konfirme edilmesinde kullanılan en yaygın testtir. Beklenen adet tarihinden 7 gün önce yapılır. Stabil olmayan kan konsantrasyonları yorumlama hatalarına neden olabilir. ≥ 3 ng/ml serum değerlerinde ovulasyonun gerçekleştiği varsayılmaktadır (11). Düzenli menstrüel siklüs öyküsü ovulasyonun konfirmasyonu için yeterlidir. NICE kılavuzları düzenli siklüsü olan kadınlarda ovulasyonun konfirmasyonu için mid-luteal progesteron ölçümünü önermemektedir (8).

Seri ultrasonografik değerlendirme ile foliküler büyüme, corpus luteum görülmesi, luteal görünümlü endometrium tespiti ovulasyonun indirek göstergeleridir.

Hormonal değerlendirme: Oligo-anovulatuvar olgularda ileri hormonal değerlendirme gereklidir. Polikistik over sendromu (PCOS) oligo-anovulasyonun en sık nedenidir. Hormonal incelemede over rezerv testleri, prolaktin ve tiroid fonksiyonları değerlendirilir. Anormal TSH değerleri genelde ovulatuvar disfonksiyona eşlik eder. TSH taraması tartışmalı bir konu olmakla birlikte; subklinik tiroid fonksiyon bozukluğunun tarama ve tedavisi gebelik sonucunu iyileştirmektedir. Hiperandrojenemi varlığında testosteron, androstenedion, DHEA-S ve 17 hidroksi-

progesteron testleri ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ve cushing sendromu dışlanmalıdır (4).

İnfertilite sebepleri araştırılırken çiftlerin %25'inde hiçbir sebep bulunamamaktadır ve açıklanamayan infertilite olarak kabul edilir.

Tüm bu araştırmalar çiftlerde anksiyeteye sebep olabilir. Tedavi aşamalarında psikolojik danışmanlık verilmesi faydalıdır.

2.1.4. Over rezerv testleri

Azalmış over rezervi; düzenli mens gören reproduktif çağıdaki bir kadının aynı yaş grubundaki kadınlara göre ovaryan stimülasyona düşük cevabı ve fekunditesindeki azalma ile karakterize bir klinik durumdur.

2.1.4.1. Yaş

Over rezervi düşük olan genç kadınların oosit sayısı azalmış olmakla birlikte oosit kaliteleri iyi olabilirken, normal over rezervine sahip daha ileri yaş kadınlarda oosit kalitesi düşük olabilir.

2.1.4.2. AMH (antimüllerian hormon) değeri

AMH; küçük antral ve preantral foliküllerin granuloza hücreleri tarafından üretilir. Yaşla değişim gösteren en erken belirteçtir. Sikluslar arası ve siklus içi değişkenliği azdır. Farklı laboratuvarlarda bakılan AMH test sonuçlarını yorumlarken her laboratuvara özgü referans aralığı göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak, düşük serum AMH değerleri IVF'te kötü oosit kalitesi ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olsada kadınların üreme potansiyeli hakkında kesin bir sonuç veremez (12, 13). Over rezervi ve üreme potansiyelini göstermesi bakımından klinik kullanımda faydalı bir AMH sınır değeri gösterilememiştir. Antral folikül sayısı ile beraber ovaryan rezerv testleri içinde sensitivitesi en yüksek olan AMH testidir. AMH testinin kullanılan sınır değerlere bağlı olarak ovaryan rezervini göstermedeki sensitivite ve spesifitesi değiştiğinden, düşük over rezervi açısından çok yüksek riskli hasta grubunda ve genel IVF hasta popülasyonunda kullanılması daha uygundur. Genel IVF popülasyonunda DSL ELISA yöntemi ile bakılan AMH değeri 0.2-0.7 ng/mL aralığında iken; <3 folikül gelişimi ve ya <2-4 oosit elde edilmesi durumunda sensitivitesi %40-97 aralığında, spesifitesi ise %78-92 aralığındadır (14, 15).

2.1.4.3. Antral folikül sayısı

Erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile her iki overdeki 2-10 mm boyutundaki foliküllerin toplam sayısı antral folikül sayısını verir. Tecrübeli ellerde antral folikül sayımının sikluslar arası ve ölçen kişiler arası güvenilirliği yüksektir. Bir metaanalizde, 3-6 arası (5.2 ± 2.1) antral folikül sayısının IVF’te kötü over cevabını gösterebildiği fakat gebelik şansını göstermede güvenilirliğinin az olduğu gösterilmiştir (16).

2.1.4.4. Bazal FSH değeri

İlerleyen yaşla beraber bazal (adetin 2-5. günleri arası bakılan) FSH değerleri giderek yükselir. FSH ölçümü yapan kitlerin siklus içi ve sikluslar arası değişkenlikleri fazladır ve bu durum testin güvenilirliğini azaltır. Dünya Sağlık Örgütü’nün “ikinci uluslararası standart” ölçüm yöntemine göre 10-20 IU/L arasındaki FSH değerlerinin stimülasyona kötü over cevabını göstermedeki spesifitesi %83-100 arasında değişmektedir (17). 40 yaşın altında tek değer olarak tespit edilen bazal FSH yüksekliği kötü over cevabını göstermede çok güvenilir değildir. Aralıklı olarak bakılan bazal FSH seviyeleri sürekli yüksek olduğunda daha güvenilirdir. Bazal FSH seviyeleri fluktuasyon gösteren kadınlarda ovaryan stimülasyona başlanması için ideal FSH değerinin görüldüğü siklusun beklenmesinin bir faydasının olmadığını gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır (18).

2.1.4.5. Bazal estradiol değeri

Bazal estradiol ölçümünün siklus içi ve sikluslar arası güvenilirliği over rezerv testi olarak kullanımı açısından azdır. Bu nedenle tek başına bir over rezerv testi olarak kullanılması önerilmemektedir. Bazal estradiol seviyesinin 60-80 pg/mL arasında olduğunda aslında yüksek olan FSH değerinin yükselmiş estradiole bağlı olarak baskılanması ve normal sınırlarda görülmesi reproduktif yaşlanmayı gösterebilir (19).

2.1.4.6. Klomifen sitrat challenge test

Siklusun 3. günü FSH ölçümü ve siklusun 5-9. günleri arası günde 100 mg klomifen sitrat verilmesini takiben siklusun 10. günü FSH değerinin ölçümü bu testin temelini oluşturur. Normal over rezervi varlığında klomifen sitrat tedavisine sekonder kanda yükselen estradiol ve inhibin santral etki ile FSH salınımını baskılar. Düşük over rezervinde ise bu baskılanma olmaz ve 10. gün bakılan FSH değeri 10-22 IU/L

arasında olur. Bu testin sikluslar arası değişkenliği fazladır ve düşük over rezervini öngörmeye bazal FSH testine göre minimal sensitivite avantajı dışında günümüzde kullanımını önerilmemektedir (20).

2.1.4.7. İnhibin B

Preantral foliküllerden salınan glikoprotein yapıda bir hormondur. Sikluslar arası değişkenliği fazladır. Siklusun ilk yarısında fizyolojik olarak yükselen FSH'a sekonder salınımının artması nedeni ile siklus içi değişkenliği az olan bir testtir. Siklusun ilk yarısında ölçülebilir. Sınır değer olarak genellikle 45 pg/mL alınmakla beraber literatürlerde 40-141 pg/mL arası sınır değerler bildirilmiştir. Kötü over rezervi olan hastalarda inhibin B düzeyi genellikle bu sınır değerlerin altındadır. Kötü over cevabını öngörmedeki pozitif prediktif değeri çok düşüktür (%19-22). Bu nedenle over rezerv testi olarak kullanılması önerilmez (21).

Over rezerv testleri kadınların gebe kalma şanslarını tahmin etmekten ziyade fertilitte tedavisine verecekleri ovaryan foliküler cevabı, tedavi seçimini ve prognozunu öngörmeye işe yarar. Over rezerv testleri özellikle azalmış over rezervi açısından risk altındaki kadınlarda önem taşımaktadır. Azalmış over rezervi açısından düşük riskli kadınlara over rezerv testlerinin uygulanması yanlış pozitif test sonuçlarını arttıracaktır. Over rezervinin ultrasonografik değerlendirme yöntemlerinden olan antral folikül sayısı, AMH ile beraber ve ya tek başına ovaryan cevabı öngörmeye prediktif değeri en yüksek rezerv testidir. Over rezerv testlerinin hiçbirisi bir kadında asiste reproduktif tekniklerin kullanımı için tek başına bir kriter değildir. IVF tedavisi planlanan kadınlarda tedavi öncesi over rezervinin değerlendirilmesi IVF tedavisi sırasında başarı şansı en yüksek olan ve en uygun tedavi protokolünün seçiminde klinisyenlere yardımcı olacaktır. Azalmış over rezervli kadınlarda çocuk istemi mevcutsa; vakit kaybetmeden tedavi başlanması önerilmektedir.

2.2. IVF Tedavi Protokolleri

2.2.1. GnRH agonist kullanılan protokoller

GnRH hipotalamustan salgılanan dekaeptit yapıda bir hormon olup, 5-6, 6-7, 9-10. aminoasitler arasındaki bağların hızlı bir şekilde yıkımına bağlı olarak yarı ömrü 2-4 dakikadır. Bahsi geçen lokalizasyonlarda yapılan modifikasyonlarla farklı GnRH'leri sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküller doğal moleküle göre enzimatik değredasyona daha dirençli ve reseptör afinitesi daha yüksek moleküllerdir. Üç

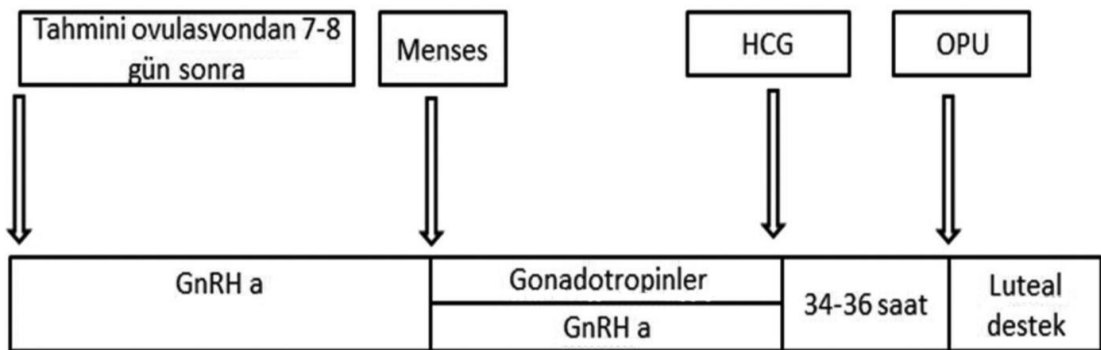
dekattan daha uzun süredir kullanılmakta olup, uzun süreli ve non-pulsatil şekilde verildiğinde hipofizde desensitizasyona neden olan ajanlardır (22). Ovaryan stimülasyon uygulamaları sırasında daha yüksek düzeyde gonadotropin kullanımı ve daha yüksek estradiol düzeyleri elde edilmesi nedeni ile siklusların yaklaşık %15-25’inde prematür luteinize edici hormon (LH) yükselişi izlenmektedir. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analoglarının (agonist ve antagonistlerin) tedaviye eklenme amacı prematür LH yükselişinin engellenmesidir. Tedavi protokolünde kullanılan agonistler; Leuprolid asetat, Triptorelin, Buserelin ve Goserelin’dir.

GnRH agonisti	Formulasyonu	Dozu	Uygulama yolu
Gonadorelin (LH-rH)	Kısa etkili	2.5-5 mcg	Pump, sc, iv
Triptorelin (Dekapeptil, Gonapeptil)	Kısa etkili, depot	0.1-3.75 mg	Sc, im
Nafarelin (Synarel)	Kısa etkili	0.2-0.6 mg	İnhalasyon
Buserelin (Suprecur, Suprefact)	Kısa etkili	0.2-0.5 mg	İnhalasyon, sc
Leuprolid (Lucrin, Lupron)	Kısa etkili, depot	0.5 -3.75-15 mg	Sc
Goserelin (Zoladex)	Depot	3.6-10.8 mg	İmplant, sc

GnRH agonistleri ilk verilişlerini takiben “flare etkisi”olarak adlandırılan, hipofiz üzerinde stimulan etki yaparlar. Verilişi takiben 12 saat içinde yüksek miktarlarda FSH ve LH salınımına, aynı zamanda FSH, LH ve östrojen reseptörlerinde artışa neden olurlar. Bu aynı zamanda agonist trigger altında yatan mekanizmadır (23). Non-pulsatil GnRH uygulaması, reseptörlerin down regülasyonuna ve gonadotropinlerin endojen salınımında azalmaya neden olur. Bu reversible bir etki olup, tedavi sonlandırıldıktan bir süre sonra normale döner (24). GnRHa’leri, intramuskuler ve subkutan depo formları ve ya subkutan ve nazal yollarla verilebilen günlük formlar şeklinde uygulanabilir. Nazal yolla verildiğinde sistemik absorpsiyonun yaklaşık %5 olduğu hesaplanmış olup, efektif ilaç dozunun sağlanabilmesi için günde 2-4 kez verilmesi gerekmektedir (25). Depo formlar uzun süreli etkileri nedeni ile Asiste Üreme Teknikleri (ART) tedavilerinde çok tercih edilmemekte olup, tek doz sonrası düzenli adet gören kadınlarda hipogonadotropik hipogonadal durum 8 haftaya kadar uzayabilmektedir (23). Subkutan günlük enjeksiyonlar, daha stabil etki yarattıklarından dolayı en çok tercih edilen uygulama şeklidir. Gebelik oranları açısından depo ve ya günlük uygulama arasında fark bulunmamasına rağmen, depo formda kullanılan total gonadotropin dozunun daha

yüksek ve stimülasyon süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (26). Ancak endometriozis olgularında devam eden gebelik oranlarının daha yüksek olduğu izlenen ultra long protokollerde, depo formlar tercih nedeni olabilmektedir (27).

Agonist kullanımı ile erken foliküler fazda endojen gonadotropin sekresyonu suprese edilerek, verilen ekzojen gonadotropinler ile foliküllerin senkron bir şekilde büyümesi sağlanır. En çok tercih edilen protokol long (luteal) protokoldür. GnRH agonisti bir önceki siklusun midluteal döneminde (yaklaşık 21. gün veya ovulasyondan 1 hafta sonra) başlanır, siklus boyunca devam edilir (Şekil 1). Başlangıç için bu dönemin tercih edilmesindeki sebep, endojen gonadotropin seviyelerinin düşük olması ve bu sayede GnRH agonistlerinin ilk uygulandığı günlerde yaratacakları flare etki ile gonadotropin salgısı üzerinde göstereceği geçici uyarıcı etkinin de kısıtlı kalmasıdır. Flare etki, agonist uygulamasının başlangıcından itibaren en fazla 5-7 gün sürmekte, daha sonra agonistin baskılayıcı etkisi devreye girmektedir. Endojen gonadotropinlerin baskılanması ile hastada vajinal kanama başlar. Bu dönemde bakılan estradiol düzeyleri 200 pmol/L (50 pg/mL) altında, LH <5 IU/L, endometrium kalınlığı 6 mm'den ince ve 10 mm üzerinde folikül saptanmıyor ise supresyon sağlandığı teyit edilir. GnRH agonist dozu yarıya indirilerek gonadotropinler tedaviye eklenir. Eğer supresyon sağlanamamış ise; agonist kullanım süresi uzatılabilir. Bu protokolda önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan ve sonraki siklusta gelişecek olan dominant follikülün seçimini sağlayan erken FSH yükselmesi engellenecektir. Bu sayede dominant follikül seçimi gecikecek ve ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasını takiben çok sayıda follikülün bir arada yani senkronize büyümesi sağlanacaktır. Bu nedenle uzun protokollerin en büyük avantajlarından birisi senkron-uniform tarzda follikül gelişiminin sağlanmasıdır.



Şekil 1: Standart long protokol (TJRMS 2017;1 (1)).

GnRh agonistlerinin, antagonistler ile kıyaslandığında birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Tedavi süresi antagonistlere kıyasla daha uzun, kullanılan gonadotropin dozu daha yüksektir. Hipoöstrojenik yan etkiler (sıcak basması, baş ağrısı vs.) daha sık görülür. Flare etkiye bağlı olarak kist oluşumu izlenebilir. Çapı 3 cm'den küçük basit kistlerde E2 düzeyi baskılanmış ise tedaviye başlanabilir. Baskılanma olmazsa analog tedavi süresi uzatılabilir. Daha büyük kistlerde ise, analog tedavi süresi uzatılmasına rağmen kistte küçülme olmazsa vajinal yolla kist aspire edilerek gonadotropin uygulamasına başlanır (28). Tedaviye oral kontraseptif (OK) eklenmesi ile (dual supresyon) kist formasyonunun önüne geçilebilir. Menstrüel siklusun 2-3. gününde OK başlanır, GnRH analogunun başlangıcından 4-5 gün sonrasına kadar devam edilir. Bu yöntemle flare etkiye bağlı kist formasyonunun önüne geçildiği gibi, kullanım süresi manipüle edilerek tedavi planlaması yapılabilir. Ancak hem OK hem de analog kullanımı ile yapılan ikili supresyonun overler üzerinde baskılanmanın şiddetini arttıracak ve gonadotropinlere verilecek cevabı zorlaştıracak göz önünde bulundurulmalıdır (28). Önemli bir dezavantajı da özellikle ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski yüksek olan hastalarda, agonist trigger yapılamamasıdır. Bunun yanında daha fleksible bir protokol oluşu, down regülasyon aşamasında siklus outcome'ını değiştirmeden planlamaya izin vermesi önemli bir avantajdır (29). Overler üzerindeki baskıyı ve gonadotropin ihtiyacını azaltmak amacı ile yıllar içerisinde kullanılan GnRH agonist dozu azaltılmış, günümüzde minidoz şemaları tercih edilir olmuştur (Leuprolid asetat 1-0.5 mg gibi).

2.2.2. GnRH antagonist kullanılan protokoller

Antagonistler doğal GnRH'nin 1, 2, 3, 6 ve 10. pozisyonlarındaki aminoasitlerde modifikasyonlar ile oluşturulur (29). Güncel yaygın olarak kullanılan üçüncü jenerasyon antagonistler; ganirelix ve cetrotrelix'tir.

GnRH antagonistleri, reseptörler için GnRH ile yarışarak gonadotropinleri suprese ederler. Verilişlerini takiben hızlı, ani, doz bağımlı ve geri dönüşlü olarak FSH ve LH salınımını suprese ederler. GnRH agonistlerindeki görülen flare etki görülmez. Daha az enjeksiyon ve daha kısa süreli tedaviyi içeren bir protokoldür. Hipoöstrojenik yan etkiler izlenmez (30). En önemli avantajları ise orta ve şiddetli OHSS insidansında azalmadır. 2017 yılında yapılan agonist ve antagonistlerin kıyaslandığı 50 çalışmanın dahil edildiği bir metanalizde genel IVF popülasyonu ve

PCOS hastalarında antagonist kullanımı ile OHSS riskinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (31). OHSS riski yüksek olan PCOS hastalarında iyi bir alternatifdirler. Çok zayıf yanıt riski olan olgularda ise, yüksek doz gonadotropinler ile stimülasyon yapılarak overden maksimum yanıt alınmaya çalışılır. Bu esnada ortaya çıkan spontan LH yükselmesi riski de antagonistler yardımı ile engellenir (32). Bununla birlikte uzun protokoller ile kıyaslandığında en önemli dezavantajı siklularda agonistlerdeki kadar esnek bir şekilde planlama yapılamaması ve asenkron folikül gelişimidir (33). Asenkron gelişimde, bir ve ya iki folikül hızlı bir şekilde büyürken, arkadan gecikerek kohorta katılan foliküller arasında boyut ve maturasyon farkı olmakta, matür oosit sayısı kısıtlı kalmaktadır.

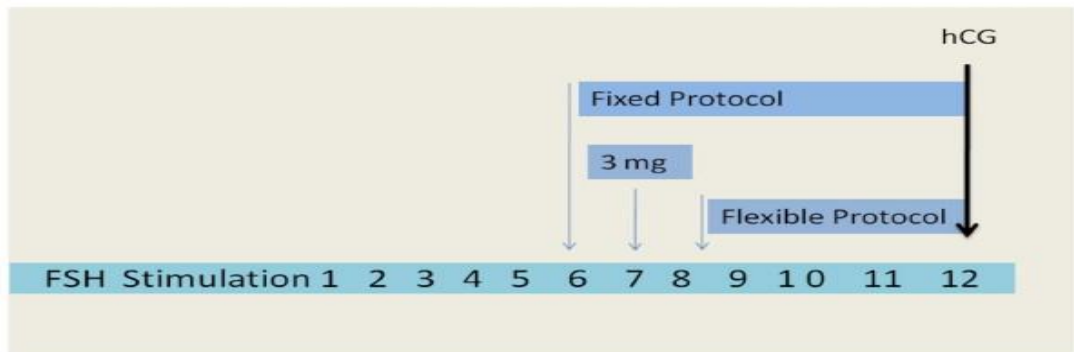
Antagonistler tek doz ve multiple doz olmak üzere iki şekilde kullanılabilirler;

a) Tek doz protokolü: 3 mg GnRH antagonisti geç foliküler fazda tek doz olarak verilir.

b) Multipl doz protokolü: 0.25 mg GnRH antagonisti, foliküler fazda birden fazla sayıda uygulanmaktadır.

Fixed protokol: Siklusun 5-6.gününde gonadotropinlerle birlikte 0.25 mg/gün dozda GnRH antagonisti başlanır. Ovulasyonun tetiklenmesine kadar, ovulasyon günü de dahil devam edilir.

Flexible protokol: Önde giden folikül 14 mm'e ulaştığı zaman başlanır. Fixed protokolde flexible olana göre daha az monitorizasyona ihtiyaç duyulur ve flexible protokolde erken antagonist başlanması (5. -6. günde folikül gelişimi henüz olmamış hastalar) önlenmektedir.



Şekil 2: GnRH antagonist uygulamaları tedavi şeması (Reproductive biology and endocrinology).

Agonist ve antagonist protokollerin sonuçlarının karşılaştırıldığı 2001 ve 2006 yıllarında yapılan Cochrane analizleri GnRH agonistleri lehine iken (34, 35), antagonistler ile deneyimin artması ile birlikte 2016 yılında yapılan analizde canlı doğum oranları benzer (OR=1.02), OHSS oranları antagonistler ile yaklaşık %60 daha az sonucuna varılmıştır (36).

	GnRH AGONİSTİ	GnRH ANTAGONİSTİ
Mekanizma	Down regülasyon ve desensitizasyon (flare etki sonrasında supresyon)	Kompetitif inhibisyon (hemen supresyon, flare etki yok)
Uygulama Yolları	Sc, im, nazal	Sc, im
Kullanım süresi	Uzun	Kısa
Başlangıç zamanı	Bir önceki siklusun midluteal dönemi	Stimülasyonun 5-6. günü veya önde giden folikül 14 mm olduğunda
Kist Formasyonu	+	-
Asenkron gelişim	-	+
OHSS riski	Daha yüksek	Daha düşük
Hipoöstrojenik semptomlar	+	Daha nadir
Gonadotropin doz ihtiyacı	Daha fazla	Daha az

Şekil 3: GnRH agonist ve antagonist uygulamalarının farklılıkları.

2.3. IVF Tedavisinde Kullanılan Gonadotropinler

2.3.1. Gonal f (follitropin alfa)

Etkin madde olarak sırasıyla 300, 450 veya 900 IU'ya eş değer 22, 33 veya 66 mikrogram follitropin alfa (rekombinant folikül stimulan hormon (r-FSH)) içerir.

Rekombinant DNA teknolojisi ile çin hamster over hücrelerinde üretilmiş insan FSH'dır.

2.3.1.1. Gonal f farmasötik form ve ekim 2021 güncel fiyatları

-Gonal-f 75 IU (5,5 mcg) enjektabl liyofilize toz içeren 1 flakon 157,57 TL

- Gonal-f 300 IU/0,5ml kullanıma hazır dolu enjeksiyon kaleminde enjeksiyonluk çözelti 543,82 TL
- Gonal-f 450 IU/0.75 ml kullanıma hazır dolu enjeksiyon kaleminde enjeksiyonluk çözelti 839,92 TL
- Gonal-f 450 IU/0.75 ml (33 mikrogram/0.75 ml) enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü 994,42 TL
- Gonal-f 900 IU/1,5ml kullanıma hazır dolu enjeksiyon kaleminde enjeksiyonluk çözelti 1573,87 TL
- Gonal-f 1050 IU/1,75 ml (77 mcg/1,75 ml) liyofilize 1 flakon 1831,14 TL



Şekil 4: Gonal-F preparatı.

2.3.1.2. Gonal f kullanım endikasyonları

- Klomifen sitrat ile tedaviye yanıt vermemiş anovuluar (polikistik over hastalığı dahil) kadınlarda kullanılır.
- İn vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme tekniklerinde (ART) ovulasyon indüksiyonu için çok sayıda foliküller gelişim için kullanılır.
- GONAL-f ve luteinizan hormon (LH) preparatı birlikte ciddi LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda foliküler gelişimin uyarılması için kullanılır. Klinik çalışmalarda bu hastalar endojen serum LH düzeyi 1.2 IU altındaki değerler olarak tanımlanmıştır.
- GONAL-f, doğuştan veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizm gösteren erkeklerde, spermatogenez stimülasyonu için, insan koriyonik gonadotropin'i (hCG) tedavisiyle birlikte endikedir.

2.3.1.2.1. Gonal f endikasyonlarına göre kullanım dozu ve uygulama şekli

2.3.1.2.1.1. Anovulatuvar kadınlarda (pkos dahil) ; adet gören hastalarda, tedaviye menstrüasyon evresinin ilk 7 günü içerisinde başlanmalıdır. Tedaviye yanıtı ultrason ile folikül boyutu ve ya östrojen ölçümü ile değerlendirilir. Genel olarak günlük 75-150 IU FSH ile başlanır ve yeterli, ancak aşırı olmayan bir cevap almak için, gerektiğinde 7 veya 14 gün aralıklar ile 37.5 veya 75 IU oranında doz artırılır. Günlük maksimum doz genellikle 225 IU FSH'den daha yüksek değildir.

Eğer hasta 4 haftalık tedaviden sonra yeterli cevabı veremezse; o siklus bırakılmalı ve hastaya bıraktığı siklustakinden daha yüksek bir başlama dozuyla tedaviye yeniden başlanmalıdır. Optimal cevap alındığında; son Gonal-f enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 250 mikrogram r-hCG ya da 5000 IU ile 10 000 IU'ya kadar tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel ilişkide bulunması tavsiye edilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Tedaviye aşırı cevap alındığı takdirde; tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır. Tedaviye, bir sonraki siklusta, bir önceki siklus dozundan daha düşük bir doz ile tekrar başlanmalıdır.

2.3.1.2.1.2. In vitro fertilizasyon ve diğer yardımcı üreme teknikleri öncesi çoğul folikül gelişimi için over stimülasyonu yapılan kadınlarda; siklusun 2. veya 3. gününde 150-225 IU/gün dozunda Gonal-f ile başlanır. Yeterli folikül gelişimi elde edilene kadar genellikle günlük 450 IU'nun üzerine çıkmayacak şekilde, hastanın tedaviye verdiği cevaba göre ayarlanan doz ile devam edilir. Genelde tedavinin ortalama olarak 10. Gününde (5-20 günde) yeterli folikül gelişimine ulaşılır. Kesin foliküler olgunlaşmayı başlatmak için, son Gonal-f enjeksiyonundan sonraki 24 - 48 saat içerisinde 250 mikrogram r-hCG ya da 5000 IU ila 10 000 IU'ya kadar hCG tek bir enjeksiyonda yapılır.

Endojen LH pikini baskılamak ve tonik LH seviyelerini kontrol etmek amacı ile günümüzde genellikle bir GnRH agonisti ya da antagonisti uygulanmaktadır. Genel olarak kullanılan protokolda, agonist tedavisine başlandıktan yaklaşık 2 hafta sonra Gonal-f başlanır, yeterli folikül gelişimi elde edilene kadar her iki tedavi de sürdürülür.

2.3.1.2.1.3. Ciddi lh ve fsh eksikliğine bağlı anovulasyonlu kadınlarda lutropin alfa ile birlikte gonal-f tedavisinin amacı, ovulasyonun gerçekleşeceği tek bir olgun graff

folikülü geliştirmektir. Gonal-f, lutropin alfa ile aynı anda günlük enjeksiyonlar halinde verilmelidir. Bu hastalar amenoreik olduklarından ve düşük endojen östrojen salgısına sahip olduklarından, tedaviye her zaman başlanabilir. Genel olarak önerilen tedavi rejiminde günlük 75 IU lutropin alfa ve 75-150 IU FSH ile başlanır. FSH dozu arttırılmak istenirse, 7-14 gün arayla 37.5-75 IU'luk basamaklarla doz arttırılır. Stimülasyon süresi 5 haftaya kadar uzatılabilir. Optimal cevap alındığında, son Gonal-f ve lutropin alfa enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde 250 mikrogram r-hCG ya da 5000 IU ila 10 000 IU'ya kadar tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel ilişkide bulunması önerilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Tedaviye aşırı cevap alındığı takdirde, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır. Tedaviye, bir sonraki siklusta, bir önceki siklustan daha düşük doz ile tekrar başlanılmalıdır.

2.3.1.2.1.4. Hipogonadotropik hipogonadizm'li erkeklerde Gonal-f , en az 4 ay boyunca haftada üç defa 150 IU dozda ve hCG ile birlikte verilmelidir. Spermatogeneze ulaşmak için tedavi süresi 18 aya kadar uzayabilir.

2.3.1.3. Gonal f kullanım kontrendikasyonları

- Follitropin alfa ve ya ilaç içeriğinden herhangi birine karşı önceden bilinen aşırı duyarlılık
- Hipotalamus ve hipofiz tümörleri
- Kadınlarda polikistik over hastalığından kaynaklanmayan yumurtalık büyümesi ve ya kisti
- Etiyolojisi bilinmeyen jinekolojik kanamalar, over, endometrium ve ya meme kanseri
- Gebelik ve laktasyon
- Kadınlarda; primer over yetmezliği, cinsel organların gebeliğe uyumsuzluk yaratan malformasyonları ve erkeklerde primer testis yetersizliğinde etkili bir cevap alınmadığı takdirde kontrendikedir.

2.3.1.4. Gonal f hakkında genel bilgiler

- Subkutan uygulama için uygundur.

- İlk enjeksiyon uygulaması medikal gözetim altında yapılmalıdır. Sonraki dozlar hergün aynı saatte olacak şekilde uygulanmalıdır.
- 2°C-8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Buzdolabının olmadığı durumlarda ürün 25°C ya da altında 3 aya kadar saklanabilir.
- Raf ömrü 24 aydır.
- Sulandırılmış çözelti 28 gün dayanıklıdır.
- Kadınlarda tedaviye başlamadan önce, özellikle hipotiroidizm, adrenokortikal bozukluklar, hiperprolaktinemi ve hipofizer ve ya hipotalamik tümörler açısından değerlendirilmeli ve uygun tedavi verilmelidir.
- Ovaryan stimülasyon için kullanıldıklarında OHSS gelişebilir. Klinik çalışmalarda, lutropin alfa ile birlikte uygulandığında, Gonal-f'e karşı over hassasiyetinde artma görülmüştür. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskli hastalar yakından takip edilmelidir. Eğer ciddi OHSS meydana gelirse, tedavi sonlandırılmalı ve gerekirse hasta hospitalize edilmelidir.
- Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda çoğul gebelik ve abortus insidansı artmıştır.
- Tubal hastalık hikayesi olan kadınlarda, ektopik gebelik riski vardır.
- Üreme sistemi neoplazilerinin bazal riskini artırıp artırmadığı hakkında henüz net bilgi yoktur.
- ART'den sonra konjenital malformasyonların sıklığı, spontan gebeliğe göre biraz daha yüksek olabilir. Bunun prenatal özelliklerin farklılığına (anne yaşı, sperm özellikleri vs.) ve çoğul gebeliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Tromboembolik olaylar için aile öyküsü ve risk faktörleri olan kadınlarda risk daha da artmıştır.
- Erkeklerde yüksek endojen FSH düzeyleri primer testis yetersizliğinin işaretidir. Böyle hastalar Gonal-f/hCG tedavisine cevap vermezler. Tedavinin başlangıcından 4-6 ay sonra, cevabı değerlendirmek için sperm analizi yapılması önerilir.

- Gonal-f ovulasyonu stimüle eden diğer ilaçlarla (hCG, klomifen sitrat gibi) birlikte kullanıldığında foliküler cevapta artış gözlenebilir.
- Hipofizer desensitizasyonu indüklemek için GnRH agonisti ya da antagonisti ile birlikte kullanılması, yeterli derecede over cevabı almak için ihtiyaç duyulan Gonal-f doz ihtiyacını arttırabilir.
- Gebelik esnasında kullanım endikasyonu yoktur. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonu takiben hiç teratojenik risk bildirilmemiştir. Gebelikte bu ilaca maruz kalındığında, bu güne kadar malformasyona yol açtığını gösteren bir rapor belirtilmemiştir.
- Gonal-f, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.
- Araç ve makine kullanmaya etkileri üzerine çalışma yapılmamıştır.

2.3.1.5. Gonal f yan etkileri

2.3.1.5.1. Kadınlarda çok yaygın görülen yan etkileri

- Baş ağrısı
- Hafif-ciddi enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, ekimoz, ödem)
- Over kistleri oluşumu

2.3.1.5.2. Kadınlarda yaygın görülen yan etkileri

- Abdominal ağrı, bulantı, kusma, ishal, abdominal kramplar ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar
- Hafif ve orta OHSS semptomları

2.3.1.5.3. Kadınlarda seyrek görülen yan etkileri

- Ciddi OHSS semptomları (abdominal ağrı, abdominal gerginlik, şiddetli over büyümesi, kilo artışı, dispne, oligüri, bulantı, kusma ve ishali içeren gastrointestinal semptomlar ve hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit denge bozukluğu, asit, hemoperitonum, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres gibi klinik durumlar izlenebilir.)

2.3.1.5.4. Kadınlarda çok seyrek görülen yan etkileri

- OHSS ile birlikte ya da OHSS'den bağımsız olarak tromboembolizm
- Astımın alevlenmesi ya da kötüleşmesi

-Anafilaktik reaksiyonları ve şoku kapsayan hafif ya da ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları

2.3.1.5.5. Erkeklerde çok yaygın görülen yan etkileri

- Hafif-ciddi enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, ekimoz, ödem)

2.3.1.5.6. Erkeklerde yaygın görülen yan etkileri

-Kilo artışı

-Akne

-Jinekomasti

-Varikozel

2.3.1.5.7. Erkeklerde çok seyrek görülen yan etkiler

-Astımın alevlenmesi ya da kötüleşmesi

-Anafilaktik reaksiyonları ve şoku kapsayan hafif ya da ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları

2.3.1.6. Farmakodinamik özellikleri

Yardımcı üreme teknikleri ve ovülasyon indüksiyonunda, r-Hfsh (follitropin alfa) ve üriner FSH'ı karşılaştıran klinik çalışmalarda, Gonal-f, üriner FSH'a göre foliküler olgunlaşmanın tetiklenmesi için daha düşük toplam doz ve daha kısa tedavi süresi ile sonuç alındığından daha yüksek etkili bulunmuştur.

2.3.1.7. Farmakokinetik özellikleri

Emilimi: Subkutan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %70'tir. Tekrarlanan uygulamalar sonrasında Gonal-f üç kat birikerek 3-4 gün içinde sabit duruma ulaşmaktadır.

Dağılımı: Follitropin alfa, intravenöz uygulama sonrasında, başlangıçta 2 saatlik yarı ömrü ile ekstraselular sıvı aralığına dağılır ve 1 günlük terminal yarı ömrü ile vücuttan atılır.

Biyotransformasyonu: Gonal-f uygulamasının ardından FSH metabolizması insanlarda çalışılmamıştır.

Eliminasyon: Dağılımın sabit durum hacmi ve tamamen temizlenmesi sırası ile 10L ve 0.6 L/saattir. Follitropin alfa dozunun sekizde biri idrar ile atılır.

2.3.2. Pergoveris (follitropin alfa ve lutropin alfa)

Etken madde olarak 150 IU (11 mikrograma eşdeğer) follitropin alfa (r-hFSH) ve 75 IU (3 mikrograma eşdeğer) lutropin alfa (r-hLH) içerir.

hFSH ve hLH rekombinant DNA teknolojisi ile çin hamster over hücrelerinde üretilmiştir.

2.3.2.1. Pergoveris farmasötik form ve ekim 2021 güncel fiyatı

-PERGOVERIS 150 IU/75 IU enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü -
1205.41 TL



Şekil 5: Pergoveris preparatı.

2.3.2.2. Pergoveris kullanım endikasyonları

Şiddetli LH ve FSH eksikliği olan yetişkin kadınlarda foliküler gelişmenin uyarılması için endikedir. Klinik çalışmalarda, bu hastalar endojen serum LH düzeyi <1.2 IU/L olarak tanımlanmıştır.

2.3.2.2.1. Pergoveris endikasyonlarına göre kullanım dozu ve uygulama şekli

2.3.2.2.1.1. LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda (hipogonadotropik hipogonadizm) tedavinin amacı, ovulasyonun gerçekleşeceği tek bir olgun graff folikülü geliştirmektir. Pergoveris, günlük enjeksiyonlar halinde verilmelidir. Bu hastalar amenoreik olduklarından ve düşük endojen östrojen salgısına sahip olduklarından, tedaviye her zaman başlanabilir. Tedavi, ultrason ile folikül boyutunun ve ya östrojen ölçümü ile değerlendirilerek, hastanın tedaviye bireysel olarak verdiği cevaba göre

uyarlanmalıdır. Genel olarak önerilen tedavi rejimi günlük 1 flakon Pergoveris ile başlanır. Bir klinik çalışmada, hipogonadotropik hipogonadizmlili ve endojen serum LH konsantrasyonu 1.2 IU/L olan kadınlarda uygun r-hLH (lutropin alfa) dozu araştırılmıştır. Günlük 75 IU r-hLH dozu (150 IU follitropin alfa (r-hFSH) ile kombinasyonda) yeterli foliküler gelişim ve östrojen üretimi ile sonuçlanmıştır. Günlük 25 IU r-hLH dozu (150 IU follitropin alfa (r-hFSH) ile kombinasyonda) ise yeterli folikül gelişimini sağlayamamıştır. Bu yüzden, günlük Pergoveris'in 1 flakondan daha az uygulanması foliküler gelişimi için yeterli olmayabilir.

FSH dozu arttırılmak istenirse 7-14 günlük arayla ve 37.5-75 IU'lık doz artırılır. Stimülasyon süresi herhangi bir siklusta 5 haftaya kadar uzatılabilir. Optimal cevap alındığında, son Pergoveris enjeksiyonundan sonraki 24-48 saat içerisinde tek bir 250 mikrogram r-hCG enjeksiyonu veya 5.000 IU ila 10.000 IU'ye kadar tek bir hCG enjeksiyonu yapılmalıdır. Hastaya, hCG uygulamasının yapıldığı gün ve bir sonraki gün cinsel ilişkide bulunması önerilir. Alternatif olarak, intrauterin inseminasyon (IUI) yapılabilir. Ovulasyon sonrası luteal faz desteği verilmelidir.

Tedaviye aşırı cevap alındığı takdirde, tedavi durdurulmalı ve hCG uygulanmamalıdır. Tedaviye, bir sonraki siklusta, bir önceki siklustan daha düşük dozda başlanmalıdır.

2.3.2.3. Pergoveris kullanım kontrendikasyonları

- İlaç içeriğindeki etkin ve ya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Hipotalamus ve hipofiz tümörleri
- Kadınlarda polikistik over hastalığından kaynaklanmayan yumurtalık büyümesi ve ya kisti
- Etiyolojisi bilinmeyen jinekolojik kanamalar, over, endometrium ve ya meme kanseri
- Gebelik ve laktasyon
- Kadınlarda; primer over yetmezliği ve cinsel organların gebeliğe uyumsuzluk yaratan malformasyonlarında etkili bir cevap alınmadığı takdirde kontrendikedir.

2.3.2.4. Pergoveris hakkında genel bilgiler

- Subkutan uygulama için hazırlanmıştır. İlk enjeksiyonu medikal gözetim altında yapılmalıdır. Toz, beraberinde verilen çözücü ile çözüldükten hemen sonra kullanılmalıdır.
- Kadınlarda kullanımı düzenli olarak ultrason ile over cevabının izlenmesini ve beraberinde serum östradiol düzeylerinin ölçümünü gerektirir.
- Foliküler gelişim için stimülasyon yapılan hastalar, çoğul foliküler gelişim ve artan östrojen cevabı nedeni ile ovaryan hiperstimülasyon (OHSS) gelişim riski altındadır. Önerilen Pergoveris ve FSH dozuna, verilme şekline uymak ovaryan hiperstimülasyon riskini en aza indirebilir. Risk faktörlerinin erken tespiti için ultrason takipleri yanı sıra östradiol ölçümleriyle stimülasyon döngülerinin izlenmesi tavsiye edilir.
- Tedaviye başlamadan önce hastalar potansiyel çoğul gebelik riski konusunda uyarılmalıdır. Özellikle yüksek dereceli çoğul gebelik (3 ya da daha fazla fetus) artan olumsuz maternal ve perinatal sonuç riski taşır.
- Abortus riski artmıştır
- Tubal hastalık hikayesi olan kadınlarda, fertilité tedavisi ile ve ya spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilse de, ektopik gebelik riski vardır.
- İnfertilite tedavisi için çoklu protokoller uygulanan kadınlarda, benign ve ya malign over ve diğér üreme sistemi neoplazileri bildirilmiştir. İnfertil kadınlarda gonadotropin tedavisinin bu tür tümörlerin riskini artırıp artırmadığı henüz saptanmamıştır.
- ART'den sonra konjenital malformasyonların sıklığı, spontan gebeliğe göre hafifçe daha yüksek olabilir. Bunun, prenatal özelliklerin farklılığına (anne yaşı, sperm özellikleri vs.) ve çoğul gebeliklere bağılı olduğu düşünülmektedir.
- Yakın zamanda geçirilmiş ve ya devam eden tromboembolik hastalığı olan kadınlarda ve ya tromboembolik olaylar için (ailesel öykü, trombofili ve ya şiddetli obezite-vücut kütle indeksi > 30 kg/m² gibi) bilinen risk faktörleri olan kadınlarda gonadotropin tedavisi tromboemboli riskini artırabilir. Bu kadınlarda, gonadotropin uygulamasının yararı, riskleri karşısında

değerlendirilmelidir. Bununla birlikte gebeliğin kendisinde OHSS gibi artmış bir tromboembolik olay riski taşıdığı dikkate alınmalıdır.

-Sakkaroz içeriğinden dolayı kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

-Gebelik kategorisi X'dir. Gebelikte maruz kalma durumunda, Pergoveris'in teratojenik etkisi için klinik veriler yeterli değildir.

-Emzirme döneminde kullanılmaz.

-Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

2.3.2.5. Pergoveris kadınlarda yan etkileri

2.3.2.5.1. Çok yaygın görülen yan etkiler

-Baş ağrısı

-Hafif ve ya şiddetli enjeksiyon yeri reaksiyonları (enjeksiyon yerinde ağrı, eritem, hematoma, ödem)

-Over kistleri oluşumu

2.3.2.5.2. Yaygın görülen yan etkiler

-Abdominal ağrı, gerginlik, bulantı, kusma, diyare benzeri gastrointestinal semptomlar

-Memede ağrı, pelviste ağrı, hafif ve ya orta şiddette OHSS ile ilgili semptomlar

2.3.2.5.3. Seyrek görülen yan etkiler

Şiddetli OHSS'nin komplikasyonu olarak abdominal ağrı, abdominal gerginlik, şiddetli over büyümesi, kilo artışı, dispne, oligüri, bulantı, kusma ve ishali içeren gastrointestinal semptomlar ve hipovolemi, hemokonsantrasyon, elektrolit dengesizliği, asit, hemoperitonum, plevral efüzyon, hidrotoraks, akut pulmoner distres gibi klinik durumlar izlenebilir.

2.3.2.5.4. Çok seyrek görülen yan etkiler

- Şiddetli OHSS ile beraber over torsiyonu, pulmoner emboli, iskemik inme, myokard enfarktüs gibi tromboembolik olaylar
- Astımın alevlenmesi ve ya kötüleşmesi
- Anafilaktik reaksiyonlar ve şok dahil hafif ya da şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları

2.3.2.6. Pergoveris farmakodinamik özellikleri

Klinik çalışmalarda, şiddetli FSH ve LH eksikliği olan hastalar, merkezi bir laboratuarda ölçüldüğü üzere, 1.2 IU/L altında endojen serum LH düzeyi ile belirlenmiştir. Bununla birlikte, farklı laboratuarlarda yapılmış LH ölçümleri arasında değişiklikler olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu çalışmalarda, ovulasyon oranı siklus başına % 70-75'dir.

2.3.2.7. Pergoveris farmakokinetik özellikleri

Follitropin alfa ve lutropin alfa, ayrı ayrı follitropin alfa ve lutropin alfa olarak farmakokinetik profili göstermiştir.

2.3.2.7.1. Follitropin alfa

Emilimi: Subkutan uygulama sonrasında mutlak biyoyararlılık yaklaşık %70'tir. Tekrarlanan uygulamalar sonrasında follitropin alfa üç kat birikerek 3-4 gün içinde kararlı duruma ulaşmaktadır. Endojen gonadotropin salgıları baskılanmış kadınlarda, follitropin alfa'nın, ölçülemeyen LH seviyelerine karşın, foliküler gelişimi ve steroidogenesisi etkili bir biçimde uyardığı görülmüştür.

Dağılımı: Follitropin alfa, intravenöz uygulama sonrasında, başlangıçta 2 saatlik yarı ömür ile ekstraselüler sıvı aralığına dağılır. Dağılımın kararlı durum hacmi 10 L'dir.

Biyotransformasyonu: Follitropin alfa uygulamasının ardından FSH metabolizması insanlarda çalışılmamıştır.

Eliminasyonu: 1 günlük terminal yarı ömür ile vücuttan atılır. Toplam klirens 0.6 L/saattir ve follitropin alfa dozunun sekizde biri idrar ile atılır.

2.3.2.7.2. Lutropin alfa

Emilimi: Subkutan uygulamayı takiben, bağıl biyoyararlanım yaklaşık % 60'dır, terminal yarı ömür uzamıştır. Lutropin alfanın tek ve tekrarlanan uygulamaları

sonrasında lutropin alfanın farmakokinetiği karşılaştırılabilir ve lutropin alfanın akümülyasyon oranı minimaldir. Ortalama rezidens süresi yaklaşık 5 saattir.

Dağılımı: İntravenöz uygulamayı takiben, lutropin alfa yaklaşık 1 saatlik başlangıç yarılanma ömrüyle hızla dağılır ve yaklaşık 10-12 saatlik plazma terminal yarılanma ömrü ile vücuttan atılır. Dağılımın kararlı durum hacmi 10-14 L civarındadır.

Biyotransformasyonu: Bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyonu: Toplam klirens yaklaşık 2 L/saattir. Dozun % 5'den azı idrar ile atılır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı, Olguların Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri, Grupların Oluşturulması

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş, Kurulun 28.09.2021 tarih ve OMÜ KAEEK 2021/423 nolu kararı ile çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olacağına karar verilmiş, kurul onayından geçen onam formları hazırlanmıştır. Çalışma evrenini 2021 ocak ve 2021 haziran tarihleri arasında Ondokuz mayıs üniversitesi tüp bebek merkezine başvuran ve çalışma kriterlerin sağlayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu tarih aralığında 50 kadın hastada ovaryan stimülasyonda pergoveris tercih edilirken, diğer 50 hastada Gonal-f tercih edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- *20-44 yaş aralığındaki kadınlar
- *Düzenli menstüriyel siklusa sahip kadınlar
- *En az 1 yıllık düzenli, korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamayan (infertil) kadın hastalar
- *İlk kez IVF siklusu yapılan hastalar

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

- *Azalmış over rezervi nedeniyle oosit havuzu yapılan hastalar
- *Hipogonadotropik hipogonadizm nedenli IVF yapılan hastalar
- *Polikistik over sendromu ve endometriozis tanılı hastalar
- *Erkek faktörü azospermi olan hastalar ve total progressif motil sperm sayısı 1.5 milyon/ml altında olan hastalar
- *Tekrarlayan IVF siklusu olan hastalar
- *44 yaş üstü, 20 yaş altı hastalar

3.2. Retrospektif Olarak Hastalara Ait Verilerin Toplanması

3.2.1. IVF tedavi protokolü başlamadan önce hastanın değerlendirilmesi

Hastaların yaş, kilo, body mass indeksleri, infertilite süresi ve nedenleri kaydedildi. İnfertilite nedenleri; açıklanamayan, düşük over rezervi, hafif erkek infertilitesi, tubal

3.2.3. IVF tedavisi ile elde edilen oositler ve değerlendirilmesi

Ovaryan stimulasyonla elde edilen oositler için OPU (oocyt pick up) işlemi gerçekleştirildi. İşlem sırasında oosit ve embriyo üzerine toksik etkisi olmayan hastaya uygun genel anestezi ve ya derin sedasyon tercih edildi. Litotomi pozisyonunda hazırlanan hasta serum fizyolojik ile vaginal temizliği sağlandı. Transvaginal usg eşliğinde, 16-20 gauge boyutunda iğne yardımıyla 10 mm üzerindeki tüm foliküller aspire edildi.

Spermyogram sonuçları kaydedildi. IVF başarısı için en kaliteli gametler seçildi.

Toplanan oosit sayıları ve oluşan M (metafaz) 2 oosit sayıları kaydedildi. Oosit maturasyonları; nüklear maturasyonla ilişkilendirilip, metafaz 2 aşamasındaki oositler olarak tanımlandı. Maturation promoting factor (MPF) düzeyinin artmasıyla oosit 1.mayoz bölünmeyi tamamlayarak, 1.polar cisimciğinin perivitellin aralıktta görülmesi ile metafaz 2 oosit gelişir.



şekil 7: M (METAFAZ) 2 oosit.

İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile embriyolar oluşturuldu.

3.2.4. Embriyo gelişimi ve derecelendirilmesi

Oluşan embriyo sayıları kaydedildi. Embriyo takiplerinde klivaj aşamasında yani bölünmeye devam eden 2 ve 3. gün embriyo, 4.gün (morula) ve 5.gün (blastosist) embriyo sayıları kaydedildi.

3.2.4.1. 2011 ESHRE raporuna göre klivaj aşamasındaki embriyoların gradelemesi;

Grade 1 (iyi kalite): %10 dan daha az fragmantasyon, gün spesifik hücre büyüklüğü ve multinükleasyon olmaması

Grade 2 (orta kalite): %10-25 fragmantasyon, hücrelerin çoğunda gün spesifik hücre büyüklüğü, multinükleasyon olmaması

Grade 3 (kötü kalite): %25 den fazla fragmantasyon, günüyle spesifik olmayan hücre büyüklüğü, multinükleasyon görülmesi

3.2.4.2. 2011 ESHRE raporuna göre 4.gün embriyo gradelemesi;

Grade 1 (iyi kalite): Bölünmenin dördüncü aşamasına giren, embriyo hacminin neredeyse tamamını kaplayan kompaktlaşma

Grade 2 (orta kalite): Bölünmenin dördüncü aşamasına giren, embriyo hacminin büyük bir kısmını kaplayan kompaktlaşma

Grade 3 (kötü kalite): Embriyo hacminin yarısından azını kaplayan kompaktlaşma ile birlikte 2 ve ya 3 hücrenin kompaktlaşmaya katılmadığı orantısız kompaktlaşma

3.2.4.3. Blastosistin gelişim aşaması

Grade 1: Early (erken) blastosist (blastosel boşluğu embriyo hacminin yarısından azdır)

Grade 2: Blastosist (blastosel boşluğu embriyo hacminin yarısından fazla)

Grade 3: Tam blastosist (blastosel embriyonun tamamını doldurur)

Grade 4: Ekspanse blastosist (genişlemiş blastosist, blastosel boşluğu embriyonun orijinal büyüklüğünden daha fazladır ve zona pellusida incelmıştır.)

Grade 5: Hatching blastosist (blastosist trofoektoderm aracılığıyla zona pellusidadaki delikten çıkmaya başlar.)

Grade 6: Hatch blastosist (blastosist zona pellusidadan tamamen ayrılmıştır.)

3.2.4.3.1. İç hücre kitlesine göre gradeleme:

Grade 1/A/İyi Kalite: Kolayca ayırtebilebilen, sıkıca paketlenmiş çok sayıda hücreden oluşan kompakt yapıda iç hücre kitlesi

Grade 2/B/Orta Kalite: Kolayca ayırtebilebilen, gevşekçe bir araya gelmiş çok sayıda hücreden oluşan iç hücre kitlesi

Grade 3 /C/Kötü Kalite: Zor ayırtebilen, birkaç hücreden oluşan iç hücre kitlesi

3.2.4.3.2 Trofoektoderme göre gradeleme:

Grade 1/A/İyi Kalite: Kesintisiz çok sayıda hücreden oluşan trofoektoderm

Grade 2/B/ Orta Kalite: Gevşekçe düzenlenmiş, az sayıda hücreden oluşan trofoektoderm

Grade 3 /C/ Kötü Kalite: Az sayıda hücreden oluşan trofoektoderm

3.2.5. Embriyo transferi

Hastaların klinik özellikleri, embriyo kalitesi ve tüp bebek merkezinin çalışma koşulları göz önünde bulundurularak 3, 4 veya 5. gün embriyo transferleri yapıldı. Transfer edilen ve daha sonra kullanılmak üzere uygun saklama koşullarında dondurulan embriyo sayıları kaydedildi.

Her hastaya luteal faz desteği için subkutan uygulama ile progesteron (PROGESTAN DEX, Koçak farma) OPU gününden itibaren başlanarak, 12. gebelik haftasına kadar devam edildi.

(OOSİT TOPLAMA)

Tarih :/...../..... Saat :

Doktor : Embryolog :

Toplama Şekli : TV LS

Anestezi : Genel Lokal

Kullanılan İlaçlar :

Oosit Sayısı : Sağ Over : Sol Over :

Komplikasyon :

LABORATUVAR

Yöntem	Oosit	Oosit 2PN	Embryo	Transfer	A. Hatching	Cryo

SPERMİOGRAM

Tarih	Volüm	Sayı	Motilite	Morfoloji

EMBRYO TRANSFERİ

Embryo Sayısı	G1	G2	G3	G4	Blastokist

Transfer Kateteri :

Transfer : Kolay Zor Tenakulum Histero Yapılmadı

Kateter Kontrolü : Kan Mukus

LUTEAL FAZ VE ERKEN GEBELİK TAKİBİ

Luteal Faz Desteği :

19. gün B-hCG :

Erken Gebelik Takibi

TARİH	PROGESTERON	BETA-HCG	USG

Şekil 8: Veri toplama formu 2.

3.2.6. Hastaların gebelik açısından değerlendirilmesi

Embriyo transferi sonrasında 12. gün kanda bakılan b hcg hormon düzeylerine göre biyokimyasal gebelik takibi başlatılan hastalar kaydedildi. Gestasyonel kese oluşmayan hastalar kimyasal gebelik olarak kaydedildi. Bu gebelerin takibinde b hcg hormonunun negatifleştiği saptandı. Rutin gebelik takibine alınan hastaların 24. gebelik haftasından önce gebelik sonlandıysa, sayılar abortus olarak kaydedildi. İntrauterin yerleşimli olmayan gebelikler ektopik gebelik olarak kaydedildi. Canlı doğumla sonuçlanan gebeliklerin sayısı kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz Yapılması

Söz konusu çalışmada yapılan analizler için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı, versiyon 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) tercih edildi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin normalliğine, normallik testlerinden biri olan Kolmogrov-Smirnov testi ile bakılmış olup, verilerin bu varsayımı sağlamadığı tespit edildiği için parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenlerin analizinde kullanılan bir test olan Ki Kare testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler için Mann Whitney U testi, nitel değişkenler için Ki Kare testi kullanılmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Gonal-f kullanan 50 hasta Grup 1, Pergoveris kullanan 50 hasta Grup 2 olarak adlandırıldı.

Tablo 1: Araştırmaya katılanların yaşlarına ait tanımlayıcı istatistik

	Grup 1 (n=50)		Grup 2 (n=50)	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
Yaş	30,74	5,241	32,96	6,068

Bu çalışmada araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması Grup 1 (Gonal-F kullananlar) için 30,74 iken standart sapması ise 5,241'dir. Grup 2 (Pergoveris kullananlar) için ise ortalama 32,96 iken standart sapma 6,068'dir. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması açısından her iki grup ilaç için anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 2: Ovaryan Stimülasyon Öncesi Bireysel Özelliklerin Değerlendirmesi

	Grup 1 (n=50)		Grup 2 (n=50)		p-değeri
	Medyan	Min-Maks.	Medyan	Min-Maks.	
Yaş	30	20-44	32	22-44	0,870
Bazal FSH değeri	6,7	2-27	7,35	0,10-82	0,052
Antral Folikül Sayısı	12,5	1-21	11	0,0-19,0	0,079
İnfertilite Süresi (Ay)	36	5-156	60	6-324	0,660

Ovaryan stimülasyon öncesi bireysel özelliklerin Grup 1 (Gonal-F kullananlar) ve Grup 2 (Pergoveris kullananlar) arasında anlamlı bir farklılığa sebep olup olmadığı analiz edilmiş olup; değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı tespit edilmiş olduğundan parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yaş, bazal FSH değeri, antral folikül sayısı ve infertilite süresi (ay olarak) değişkenlerine ait ortanca ve min-max değerleri verilmiştir. Yaş değişkenine ait ortanca değerinin Gonal-F ilacı kullananlarda 30, Pergoveris ilacı kullananlarda 32, Gonal-F kullananların bazal FSH değerine ait ortanca değeri 6,7 iken; Pergoveris kullananların bazal FSH değerinin ortanca değeri 7,35'dir. Gonal-F ilacı kullananların antral folikül sayısına ait ortanca değeri 12,5 iken; aynı ilacı kullananların infertilite süresine ait ortanca değerinin ise 36 olduğu görülmektedir. Pergoveris ilacını kullananların antral folikül sayısına ait ortanca değeri 11, aynı ilacı

kullanılanların infertilite süresine ait ortanca değerinin ise 60 olduğu gözlenmektedir. Yapılan analiz sonucunda, %95 güvenirlilikle antral folikül sayısı, bazal FSH değeri ve infertilite süresine ait değişkenlerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 3: İnfertilite nedenlerinin gruplara göre karşılaştırılması

İnfertilite Nedenleri	Kullanılan İlaç		Toplam	p-değeri	
	Gonal-F	Pergoveris			
Açıklanamayan	n	23	16	39	0,061
	%	58,9	41,1	100,0	
Düşük Over	n	4	13	17	
Rezervi	%	23,5	76,5	100,0	
Male Faktör	n	20	18	38	
	%	52,6	47,4	100,0	
Tubal Faktör	n	3	3	6	
	%	50,0	50,0	100,0	
Toplam	n	50	50	100	
	%	50,0	50,0	100,0	

Çalışmamızda kullanılan Gonal-F ve Pergoveris ilaçları ile infertilite nedenleri arasındaki ilişkiye ait kişi sayısı ve yüzdeleri istatistiksel bir test olan Ki-Kare testi sonuçları gösterilmiştir. Gonal-F ilacı kullanan ve infertilite nedeni açıklanamayan hastalar çalışmanın %58,9 'unu ($n=23$) oluştururken, Pergoveris ilacını kullanan ve infertilite nedeni açıklanamayan hastalar ise çalışmanın %41,1'ini ($n=16$) oluşturmaktadır. Gonal-F ilacını kullanıpta infertilite nedeni male faktör olanlar çalışmanın %52,6'sını (20 kadın) oluştururken, Pergoveris ilacını kullanıpta infertilite nedeni male faktör olanlar çalışmanın %47,4'ünü (18 kadın) oluşturmaktadır. Yapılan analiz sonucunda Grup 1 ve Grup 2 ile infertilite nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir ($p=0,061>0,05$).

Tablo 4: İndüksiyon tedavisiyle elde edilen bulguların karşılaştırılması

	Grup 1 (n=50)		Grup 2 (n=50)		p-değeri
	Medyan	Min-Maks.	Medyan	Min-Maks.	
Endometrial Kalınlık	8	4-10	8	4-12	0,929
Gonadotropin Dozu	300	75-450	450	200-450	0,029*
İndüksiyon Süresi	8	2-12	8	1-13	0,536
Toplanan Oosit Sayısı	11,5	2-48	10	0-34	0,132
M2 Oosit Sayısı	8	2-41	7,5	0-23	0,120
Oluşan Embriyo Sayısı	5	1-28	4	0-15	0,072
Dondurulan Embriyo	1	0-8	0	0-8	0,187
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1	1-2	1	0-2	0,118

Grup 1 ve Grup 2 arasında endometrial kalınlık ($p=0,929>0,05$), indüksiyon süresi ($p=0,536>0,05$), toplanan oosit sayısı ($p=0,132>0,05$), M2 oosit sayısı ($p=0,120>0,05$), oluşan embriyo sayısı ($p=0,072>0,05$), dondurulan embriyo sayısı ($p=0,187>0,05$) ve transfer edilen embriyo sayısı ($p=0,118>0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi fakat grup 1 ve 2 arasında kullanılan gonadotropin dozu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,029<0,05$).

Tablo 5: Transfer edilen embriyo gününün ilaçlar arasında karşılaştırılması

Kaçınıcı Gün Embriyosu	Kullanılan İlaç		Toplam	p değeri 0,015*	
	Gonal-F	Pergoveris			
3. Gün	n	15	4		19
	%	78,9	21,1		100,0
4. Gün	n	2	5		7
	%	28,6	71,4		100,0
5. Gün	n	33	33	66	
	%	50,0	50,0	100,0	
Toplam	n	50	42	92	
	%	54,4	45,6	100,0	

Transfer edilen embriyonun kaçınıcı gün embriyosu olduğu ile kullanılan ilaç türüne ait frekans sayıları ve test istatistiği sonucu verilmiştir. Gonal-F ve Pergoveris kullanan hastalarda yoğun olarak 3. gün ve 5. gün embriyosunun transfer edildiği tespit edilmiştir. Gonal-F kullanıpta embriyo transferi 3. gün yapılan hastalar 15 kadın (%78,9), Pergoveris kullanan hastalarda ise 4 kadın (%21,1) dir. 5.gün

embriyo transferi yapılan hastaların %50'si (33 kadın) Gonal-F, %50'si (33 kadın) ise Pergoveris ilacını kullandıkları görülmektedir. Kullanılan ilaç türleri ile transfer edilen embriyo günü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki söz konusudur ($p=0,015<0,05$).

Tablo 6: Gruplara göre embriyo oluşumunun karşılaştırılması

Embriyo oluşması		Kullanılan İlaç		Toplam	p-değeri
		Gonal-F	Pergoveris		
Evet	n	50	42	92	0,315
	%	54,3	45,7	100,0	
Hayır	n	0	8	8	
	%	0,0	100	100,0	
Toplam	n	50	50	100	
	%	50,0	50,0	100,0	

Grup 1 ve Grup 2 arasında embriyo oluşumu açısından istatistiksel değerlendirme yapılmış olup; Gonal-f kullanan hastaların tamamında embriyo oluşumu izlenmiştir. Embriyo oluşmayan hastaların tamamı (8 kadın) Pergoveris kullanmıştır. Ancak embriyo oluşması açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi (p değeri: $0.315>0,05$).

Tablo 7: Gruplara göre embriyo derecelerinin karşılaştırılması

Embriyo Gradelemesi		Kullanılan İlaç		Toplam	p-değeri
		Gonal-F	Pergoveris		
Blastokist	n	10	12	22	0,064
	%	45,5	54,5	100,0	
G1	n	38	16	54	
	%	70,4	29,6	100,0	
G2	n	2	10	12	
	%	16,7	83,3	100,0	
G3	n	0	3	3	
	%	0,0	100,0	100,0	
G4	n	0	1	1	
	%	0,0	100,0	100,0	
Embriyo yok	n	0	8	8	
	%	0,0	100,0	100,0	
Toplam	n	50	50	100	
	%	50,0	50,0	100,0	

Hastaların kullanmış oldukları ilaçlar ile oluşan embriyo dereceleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı test edilmiş olup, ki kare testine ait bulgular verilmiştir. Gonal-F ilacı kullanan ve embriyo derecesi Blastokist olan 10 hasta (%45,5), Pergoveris ilacı kullanan ve embriyo derecesi Blastokist olan 12 hastanın (%54,5) olduğu görülmektedir. Grup 1’de yer alan hastaların 38’inde (%70,4), Grup 2’de yer alan hastaların ise 16’sında (%29,6) G1 derecesinde embriyo oluşmuştur. Yapılan ki kare analizi sonucunda gruplar arasında oluşan embriyo derecelerinde %95 güvenilirlikle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,064>0,05$).

Tablo 8: Oluşan gebeliklerin canlı doğumla sonuçlanması açısından grupların değerlendirilmesi

Oluşan gebeliklerin sonucuna göre	Kullanılan İlaç		Toplam	p-değeri	
	Gonal-F	Pergoveris			
Canlı Doğum	n	23	10	33	0,532
	%	69,6	30,4	100,0	
24W Altında Abortus	n	2	4	6	0,782
	%	33,3	66,7	100,0	
Kimyasal Gebelik	n	4	2	6	0,402
	%	66,7	33,3	100,0	
Ektopik Gebelik	n	3	0	3	0,066
	%	100,0	0,0	100,0	

Oluşan gebeliklerin sonuçları ile kullanılan ilaç türleri arasındaki ilişkiye ait sonuçlar verilmiştir. Canlı doğum ile kullanılan ilaç türleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p= 0.532 > 0.05$). 24 hafta altında abortus ile sonuçlanıp gebelik kaybı yaşayan hastaların %33,3’ü (2 kadın) Gonal-F ilacı kullanmış olup, %66,7’si (4 kadın) ise Pergoveris ilacını kullanmıştır. 24 hafta altı abortus ile sonuçlanan gebelikler (ikiz eşi fetal kalp atımı negatif olan gebelikler dahil) ile hastaların kullanmış oldukları ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p =0.782>0.05$). Gonal-F ilacını kullanan hastaların %66,7’sinin (4 kadın) kimyasal gebelik ile sonuçlanmış olup; Pergoveris ilacını kullananların ise %33,3’ü (2 kadın) kimyasal gebelik ile sonuçlanmıştır. Kimyasal gebelik durumu ile kullanılan ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p=0.402>0.05$). Ektopik gebelik yaşayan hastaların (ikiz eşi skar yerleşimliler dahil) %100’ü Gonal-F ilacını kullandıkları tespit edilmiştir. Pergoveris ilacı kullanan hastalarda ektopik gebelik olmamıştır. Ektopik

gebelik ile kullanılan ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p=0.066>0.05$).

Gonal-f kullanıp gebelik oluşan toplam hasta sayısı 30 hastadır. Tabloda oluşan ikiz gebeliklerden biri tekiz canlı doğum ve ikiz eşi abortusla sonuçlandığı için bir sayı abortusa ve bir sayı canlı doğuma eklenmiştir. Bir başka ikiz gebeliklerden biri tekiz canlı doğum ve ikiz eşi skar yerleşimli olduğu için bir sayı canlı doğuma bir sayı ektopik gebeliğe eklenmiştir.

Pergoveris kullanan 8 hastada embriyo oluşmadığı için transfer edilemedi. Bu hastalar gebelik takibine dahil edilmedi. 27 hastada gebelik oluşmadı. İkiz gebeliklerden biri tekiz canlı doğum ve ikiz eşi abortusla sonuçlandı. Bir başka ikiz gebelik ikiz abortusla sonuçlandı. (10 canlı doğum+ 3 abortus (1' i tekiz canlı doğumla sonuçlanan ikiz eşi abort olduğu için) + 2 kimyasal gebelik = 15 hastada gebelik oluşmuştur.)

Tablo 9: Canlı doğumların tekiz ve çoğul gebelik açısından gruplar arasında karşılaştırılması

Canlı doğumlardan	Kullanılan İlaç		Toplam	p-değeri	
	Gonal-F	Pergoveris			
İkiz Canlı Doğum	n	8	3	11	0,532
	%	72,7	27,3	100,0	
Tekiz Canlı Doğum	n	15	7	22	
	%	68,1	31,9	100,0	
Toplam	n	23	10	33	
	%	69,6	30,4	100,0	

Kullanılan ilaçlar ile canlı doğum türlerine ait frekans ve yüzdelerin yanı sıra iki nitel değişken arasındaki ilişkiye ait testlerden biri olan ki-kare testine ait sonuçlar verilmiştir. Toplamda 11 kadın ikiz canlı doğum yapmış, 22 kadın ise tekiz canlı doğum yapmıştır. İkiz canlı doğum yapan hastaların %72,7'si (8 kadın) Gonal-F ilacı kullanmış olup, %27,3'ü (3 kadın) ise Pergoveris ilacını kullanmıştır. Tekiz canlı doğum yapan hastaların %68,1'i (15 kadın) Gonal-F ilacını kullanmış olup, %31,9'u (7 kadın) Pergoveris ilacını kullanmıştır. Doğum yapan hastaların toplamda %69,6'sı (23 kadın) Gonal-F ilacı kullanmış olup, %30,4'ü (10 kadın) ise Pergoveris ilacı kullanmıştır. Canlı doğum türü ile kullanılan ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı istatistiksel bir test olan ki-kare testi değerlendirildiğinde, yapılan analiz sonucunda canlı doğum türleri ile kullanılan ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0.532>0.05$).

Tablo 10: OHSS tablosu oluşturması açısından gruplar arasındaki karşılaştırma

OHSS Oluşturması	Kullanılan İlaç		Toplam	p-değeri	
	Gonal-F	Pergoveris			
Evet	n	16	13	29	0,659
	%	55,2	44,8	100,0	
Hayır	n	34	37	71	
	%	47,9	52,1	100,0	
Toplam	n	50	50	100	
	%	100,0	100,0	100,0	

OHSS tablosu oluşması ile kullanılan ilaç türlerine ait kişi sayıları, yüzdeleri ve ki-kare test sonucu verilmiştir. Gonal-F ilacı kullanan hastaların %55,2'sinde (16 kadın) OHSS oluştuğu, Pergoveris kullanan hastaların ise %44,8'inde (13 kadın) OHSS oluştuğu grlmştir. Gonal-F ilacını kullanan hastaların %47,9'unda (34 kadın), Pergoveris ilacı kullanan hastaların ise %52,1'inde (37 kadın) OHSS tablosu oluşmadığı grlmştir. OHSS oluşturma durumu ile kullanılan ilaç türleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığı istatistiksel bir test olan ki-kare testi ile analiz edilmiştir ($p=0,659>0,05$).

5. TARTIŞMA

İki hücre iki gonadotropin hipotezine göre gonadotropin eksikliği olan anovulatuvar kadınlarda ovaryan steroidogenez için FSH ve LH gereklidir. Foliküler faz boyunca yeterli foliküler E2 üretimi, oosit maturasyonunun tamamlanması ve endometriumda gelişimin sağlanması için LH eklenmesine ihtiyaç vardır. Ancak normogonadotropik kadınlarda ovaryan stimülasyon için LH gerekliliği tartışmalıdır. FSH ile stimüle sikluslarda LH eklenmesi, folikül gelişimini arttırması ve tedavi süresini kısaltması açısından faydalı olabilir (37). Ovaryan stimülasyonda ortamda gonadotropinlerin FSH'dan LH'a değişmesinin daha homojen folikül kohortunun gelişmesinde faydalı olduğu görüşü vardır (38, 39). Tedaviye LH eklenmesinin ek bir fayda getirmediğini savunan görüşlerde mevcuttur (40). Optimal folikül gelişimi için bir LH değer aralığı (1.2–5 IU/L) vardır; bunun altındaki değerlerde E2 üretimi yetersiz olacaktır, üzerindeki değerlerde ise LH'nın folikül gelişimine olumsuz etkisi olduğu öne sürülmüştür (41).

Cochrane'de yer alan bir derlemede Mochtar ve arkadaşlarının yaptığı 36 randomize kontrollü çalışmada (8125 kadını içeren) tek başına r-FSH kullanılan hastalarda canlı doğum oranı %17 iken; r-FSH ile r-LH kombinasyonu verilen hastalarda canlı doğum oranı %15-30 arasında izlenmiştir. Tek başına r-FSH ile OHSS gelişme oranı %1 iken; r-LH ile kombinasyonunda %0 -1 oranında OHSS geliştiği görülmüştür. Tek başına r-FSH ile devam eden gebelik oranları %21 iken; r-LH ile kombinasyonunda %21-27 arasındadır. r-FSH ile abortus oranları %7 iken; r-LH ile birlikte kullanıldığında abortus oranları %4-9 arasındadır. Tek başına r-FSH kullanıldığında siklus iptali %7 iken; r-LH ile kombine tedavide yetersiz over yanıtı ile siklus iptal oranları %4-7 arasında değişmektedir. Sonuç olarak r-LH eklenmesinin tek başına r-FSH tedavisine göre devam eden gebelik oranlarını iyileştirebileceği kararına varılmıştır. Canlı gebelik oranları, OHSS gelişimi, abortus ve siklus iptali açısından r-LH eklenmesinin anlamlı bir farklılığa yol açacağı tartışmalıdır (42).

Robert Lahoud ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize kontrollü bir çalışmaya 24-42 yaş aralığında 240 kadın dahil edildi. Tek başına FSH ile tedaviye başlanan 100 hastanın 6.gün LH değerlerinde %50 den fazla azalma saptandı. Bir grup hastaya (43 kadın) 7.günden itibaren hcg verilme gününe kadar 75 IU r-LH takviyesi verildi. Diğer 57 hastanın tedavisine r-LH eklenmedi. r-LH takviyesi alan

ve almayan hastalar arasında canlı doğum ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (43).

Ferraretti ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada tekrarlayan düşük over yanıtı olan 43 kadın çalışmaya dahil edilmiştir. r-LH eklenmesinin toplanan oosit sayısını ve kalitesini arttırdığı görülmüştür (44).

Humaidan ve arkadaşları düşük over rezervli 939 kadını içeren en büyük randomize kontrollü ESPART (Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology) çalışmasını yaptı. Bu kadınlar ESHRE'de 2011 Bologna kriterlerine göre düşük over yanıtı kriterlerini sağlayan hastalar arasından seçildi. Bu hastalar 40 ve üzeri yaş, önceki ART stimülasyonunda 3 ve ya daha az oosit elde edilmesi, düşük over rezerv testleri (AFC<5-7 folikül ve ya AMH<0,5-1,1 ng/ml) kriterlerinden en az ikisini karşılıyordu. Düşük over rezervli kadınlarda r-LH eklenmesinin canlı doğum oranlarına katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır (45).

Rahman ve arkadaşlarının yaptığı erkek faktörü nedeniyle ICSI tedavisi gören, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan 66 kadında geç foliküler fazda r-LH eklenmesiyle daha iyi klinik sonuçlara ulaşılmıştır. M2 oosit sayısı ve implantasyon oranları tek başına r-FSH alanlara göre daha yüksekti. Abortus oranları ise r-LH eklenmesi ile azaldı (46).

Vuong ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada IVF siklusunda GnRH antagonisti kullanılan 35 yaş ve üzeri 240 kadın çalışmaya dahil edildi. Canlı doğum sayıları, implantasyon oranları, abortus ve klinik gebelik sonuçları açısından r-LH eklenmesiyle anlamlı bir farklılık saptanmadı (47).

Philippe Lehert ve arkadaşlarının yaptığı sistematik inceleme ve metaanalizinde tek başına r-hFSH ile karşılaştırıldığında r-hLH takviyesinin klinik gebelik oranını genel havuzlanmış popülasyonda %9 ve ovaryan stimülasyona zayıf yanıt veren hasta grubunda %30 arttırdığı görülmüştür. Sonuç olarak LH eklenmesinin düşük over rezervli hastalarda faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ek olarak ovaryan stimülasyona yanıtı az olan hastalarda toplanan oosit sayısı için r-hLH'nin eklenmesi yararlı olacaktır (48).

EM Kolibianakis ve arkadaşlarının metaanaliz çalışmasında IVF'te FSH ve GnRH analogları ile tedavi edilen hastalarda r-LH eklenmesinin canlı doğum oranını artırmadığını göstermektedir. Aynı çalışmada over stimülasyonu için rLH ile

kombine tedavi edilen hastalarda, sadece FSH ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında; gerekli FSH dozu ve stimülasyon süresi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (49).

Bizim çalışmamızda IVF'te ovaryan stimülasyon tedavisinde r-LH eklenmesi ile canlı gebelik oranları, abortus, toplanan oosit sayıları, embriyo kalitesi açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Tek başına r-FSH kullanılan hastaların 3 tanesinde ektopik gebelik meydana gelmiştir. r-LH eklendiğinde ektopik gebelik oluşmamıştır ancak; tek başına r-FSH tedavisi verilenlerle ektopik gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tek başına r-FSH ile tedavi dozu ortalama 300 IU (mın 75-max 450 IU) iken; r-LH ile kombine tedavide ortalama doz 450 IU (mın 200-max 450 IU) olarak saptandı. r-LH 'ın tedaviye eklenmesi ile gonadotropin doz ihtiyacı azalmamıştır. Bunun sebebi yeterli foliküler gelişimi sağlamak için gerekli en düşük r-LH tedavi dozunun 75 IU olmasıdır. Pergoveris preparatında 75 IU r-LH'a karşılık gelen r-FSH kombinasyon dozunun 150 IU olmasıdır. Her iki grup için indüksiyon sürelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Her iki grup hastada blastokist aşamasındaki embriyo sayıları aynı iken; 3.gün transfer edilen embriyo sayısı sadece r-FSH kullananlarda daha fazladır. r-LH eklenen hastalarda ise embriyo oluşmayan hasta sayısı daha fazladır. Biz tedaviye r-LH eklenen hastalarda embriyo oluşmamasını yüksek ilaç dozuna ve ya yüksek LH düzeyine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, hasta sayısının az olması ve heterojen dağılım göstermesi çalışmamızın eksik yönleridir. Kendi kliniğimizdeki verileri yansıtması açısından yol gösterici olmuştur. Literatüre katkı sağlamak amacıyla daha çok hasta sayısı ile daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Sonuç olarak r-LH kombinasyonu ile canlı doğum oranları, embriyo sayı ve kaliteleri ve OHSS yan etkisi açısından tek başına r-FSH tedavisine göre anlamlı bir farklılık saptanamadı.

6. SONUÇLAR

Gonal-f (follitropin alfa) ve Pergoveris (follitropin alfa/lutropin alfa) ilaçlarını kullandığımız hasta gruplarını karşılaştırdığımızda yaş, antral folikül sayısı, bazal fsh değeri, infertilite süresi ve sebepleri benzerdir.

Her iki ilaçla indüksiyon sonucunda toplanan oosit sayıları, M2 oosit sayıları, oluşan-dondurulan-transfer edilen embriyo sayıları arasında farklılık izlenmemektedir.

İki ilaç için blastokist aşamasındaki embriyo sayıları aynı iken; 3.gün transfer edilen embriyo sayısı Gonal-f kullananlarda daha fazladır. Pergoveris kullanılan hastalarda ise embriyo oluşmayan hasta sayısı daha fazladır. Pergoveris kullanılan grupta embriyo oluşmamasını; LH'ın yüksek dozlarda folikülogeneze olan olumsuz etkisinden dolayı, yüksek ilaç dozuna ve ya yüksek LH düzeyine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Oluşan embriyo sayıları gibi embriyo dereceleri arasında da anlamlı fark yoktur.

Çalışmamızın asıl hedefi olan canlı doğum oranlarına baktığımızda her iki grup ilaç için farklılık yoktur. Canlı doğum sonuçları gibi çoğul gebelik sonuçları açısından da farklılık bulunmamaktadır.

OHSS yan etkisi açısından iki ilaç benzerdir.

7. KAYNAKLAR

1. Choe J, Archer JS, Shanks AL. IVF. Up To Date. Indiana University. 2021.
2. Bilgic BE, Yayla Abide C, Ozkaya E, Kutlu T, Ayla S, Sanverdi I, et al. Role of Oocyte Morphological Abnormality Rates on the Embryo Development and Implantation. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2018;24(3):131-8.
3. Kahyaoğlu İ. Kontrollü ovaryan stimülasyonda kullanılan protokoller. Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum. 2019.
4. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Fifth Edition; Volume 2: Clinical Perspectives.* 2018.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod,* 2011 Jul;26(7):1616-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
6. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number); Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, Fischer R, Galliano D, Polyzos NP, Sunkara SK, Ubaldi FM, Humaidan P. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016 Jun;105(6):1452-3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, McClure RD, Thomas M, Widra E, Licht M, Collins J, Cedars M, Racowsky C, Davis O, Gracia C, Catherino W, Thornton K, Rebar R, Barbera AL. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2015.
8. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline. February 2013.
9. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ et al. Population studidiagnostic evaluation of the dy of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1985; 291(6510): 1693–7.
10. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3 Pt 1): 412–6.
11. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: Observations on analysis of the normal range. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1984; 288(6410).

12. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002 Dec; 17(12): 3065-71.
13. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod.* 2006 Aug;21(8): 2022-6. Epub 2006 May 5.
14. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* 2008 Jun; 23(6): 1359-65. Epub 2008 Apr 2. <https://doi.org/10.1093/humrep/den108>.
15. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):915-22. Epub 2005 Jan 21.
16. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):291-30.
17. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod.* 2002 Jan;17(1):118-23.
18. Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Hum Reprod.* 2006 Jan;21(1):171-4. Epub 2005 Sep 9.
19. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1995 Dec;64(6):1136-40.
20. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2005 Jan;20(1):163-9. Epub 2004 Oct 7.
21. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG.* 2005 Oct;112(10):1384-90.
22. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online.* 2002;5 Suppl 1:1-7.

23. Pai HD, Gangurde PB, Palshetkar NP, Pai RD. GnRH Agonists in Controlled Ovarian Stimulation. In: Surveen Ghumman. Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART. Springer, 2015.
24. Demirel A, Güven S. Agonists and antagonists in COH. In: Ovarian Stimulation Protocols. Editors; Allahbadia GN, Morimoto Y. Springer India, 2016.
25. Weissman A, Shoham Z. GnRH its agonistic analogues. Basic knowledge. In: Shoham Z, Howels CM, Jacobs JS, editors. Female infertility therapy– current practice. London: Martin Dunitz; 1999. p. 157–66.
26. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD002808.
27. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 78(4): 699-704.
28. Yakın K, Urman B. Yardımcı Üreme Teknikleri. Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı. Bölüm 33. Editör Çiçek MN, Kahyaoğlu İ. 2018. Modern Tıp Kitabevi, Ankara
29. Hayden C. GnRH analogues: applications in assisted reproductive techniques. *Eur J Endocrinol.* 2008 Dec; 159 Suppl 1: S17-25.
30. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, Selvaggi LE. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 13; 10: 26.
31. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update.* 2017 Sep 1;23(5):560-579.
32. Mahutte NG, Arici A. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in poor responders. *Fertil Steril.* 2007;87:241.
33. Yılmaz N, Kahyaoğlu İ. Ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyona genel bakış. *Jinekoloji Obsterik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2012; 36:1509-17.
34. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001750.
35. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD001750.

36. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 29;4:CD001750.
37. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, de Fatis CT. Low-dose human chorionic gonadotropin therapy can improve sensitivity to exogenous follicle-stimulating hormone in patients with secondary amenorrhea. *Fertil Steril.* 1999;72(6):1118-20.
38. Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zeleznik AJ. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):228-32.
39. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, Parmegiani L, Pelusi G, DeAloysio D. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Hum Reprod Update* 2002;8(6):543-57.
40. Balasch J, Vidal E, Peñarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, Fábregues F, Vanrell JA. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod.* 2001;16(8):1636-43.
41. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1170-7.
42. Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, Van Wely M, Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles, *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May; 2017(5): CD005070.
43. Lahoud R, Ryan J, Illingworth P, Quinn F, Costello M. Recombinant LH supplementation in patients with a relative reduction in LH levels during IVF/ICSI cycles: A prospective randomized controlled trial. *European journal of obstetrics gynecology and reproductive biology.* 2017 Mar;210:300-305.
44. Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. *Biomed Res Int* 2014.
45. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, Schertz J and on behalf of the ESPART Study Investigators. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum reprod (Oxford, England).* March 2017.
46. Rahman A, Francomano D, Sagnella F, Lisi F, Manna C. The effect on clinical results of adding recombinant LH in late phase of ovarian stimulation of patients with repeated implantation failure: a pilot study. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2017;21: 5485-5490.

47. Vuong TNL, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* May 2015.
48. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, Copt S, Tarlatzis B. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* February 2014.
49. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, Tarlatzis BC. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* September-October 2007.

EKLER

Ekler 1- Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/560

24.09.2021

Sayın Doç.Dr.Davut Güven

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz İvf (in vitro fertilizasyon) tedavisi ovaryen stimülasyonunda aynı zaman diliminde Gonal f (follitropin alfa) ve Pergoveris (follitropin alfa ve lutropin alfa) ilaçlarının kullanıldığı benzer özelliklerdeki tüm hastalarda retrospektif olarak iki ilacın etkinliklerinin karşılaştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2021/423 Karar nolu Dosya taraması + Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.09.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı