



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**38 YAŞ ÜZERİ KÖTÜ OVARYAN REZERVİ OLAN
HASTALARDA İUİ VE İVF SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erkin Emre CİN

Uzmanlık Tezi

(Mersin-2019)



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**38 YAŞ ÜZERİ KÖTÜ OVARYAN REZERVİ OLAN
HASTALARDA İÜİ VE İVF SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erkin Emre CİN

Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. FAİK Gürkan YAZICI

(Mersin-2019)

TEŞEKKÜR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım ve yardımlarını esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında her zaman destek olmuş olan Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Sayın Prof. Dr. FAİK Gürkan YAZICI'ya çok teşekkür ederim.

Eğitimimde emeği geçen Prof.Dr. Ayhan COŐKUN, Prof.Dr. Hakan AYTAN, Prof Dr. Filiz ÇAYAN, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin DURUKAN hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tezimin tüm istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Gülhan Temel'e ve tezimin yazım sürecinde yardımcı olan Dr.Onur BEKTAŐ'a çok teşekkür ederim.

Bugüne kadarki zorlu süreçte her zaman yanımda olan, her koşulda benden desteklerini esirgemeyen eşim Simay CiN'e, anneme, babama, abime ve varlığıyla bana huzur veren oğlum Robin Erkin'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	5
2. ABSTRACT	6
3. GİRİŞ ve AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER.....	8
5. MATERYAL VE METOD	25
6. BULGULAR.....	27
7. TARTIŞMA	29
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	35
9. KAYNAKLAR.....	44
10. KISALTMALAR.....	36
11. TABLOLAR DİZİNİ	46

1. ÖZET

Bu çalışmada 38 Yaş üzeri kötü ovaryan rezervi olan hastalarda İÜİ ve İVF tedavilerinin sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2017 – 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 38 yaş ve üzerinde kötü ovaryan rezervi olan 176 İÜİ ve İVF tedavisi alan hastada infertilite süresi, bazal FSH seviyesi, bazal E2 seviyesi, TMC, AMH seviyeleri gibi parametreler kullanılarak iki grup biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, canlı doğum sonuçları açısından karşılaştırıldı.

İÜİ ve İVF tedavisi alan hasta gruplarında İnfertilite süresi, FSH, E2, AMH, TMC parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma grubuna alınan tüm hastaların tedavisi sonrası biyokimyasal ($p=0.002$) ve klinik genelik ($p=0.019$) oranları arasında anlamlı fark saptandı. Devam eden gebelik ve canlı doğum sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

38 yaş üzeri kötü over rezervi olan hastalarda İVF tedavisinin daha etkin olduğu ancak ileri anne yaşı ve oosit kalitesinin düşmesi deneniyle canlı doğum oranlarının her iki tedavi seçeneğinde de düşeceği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: İÜİ, İVF, AMH, canlı doğum oranları, kötü over rezervi, 38 yaş üzeri

2. ABSTRACT

Comparison of IUI and IVF Results in Patients with Poor Ovarian Reserve Above 38 Years of Age, Mersin University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Specialist Thesis MERSİN-2019

The aim of this study is to compare the results of IUI and IVF treatments in patients with poor ovarian reserve above 38 years of age.

In this study, 176 IUI and IVF-treated patients with poor ovarian reserve aged 38 years and over who applied to the Infertility Clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology, Mersin University between January 1, 2017 and January 1, 2019, using parameters such as infertility time, basal FSH level, basal E2 level, TMC, AMH levels Two groups were compared in terms of biochemical pregnancy, clinical pregnancy, ongoing pregnancy and live birth results.

There was no statistically significant difference between the infertility duration, FSH, E2, AMH and TMC parameters in the patient groups receiving IU and IVF treatment. A significant difference was found between the biochemical ($p = 0.002$) and clinical generality ($p = 0.019$) rates after the treatment of all patients in the study group. There was no significant difference between the number of pregnancies and live births.

It is seen that IVF treatment is more effective in patients with poor ovarian reserve over the age of 38, but live birth rates will decrease in both treatment options with advanced maternal age and decrease in oocyte quality.

Key words: İUI, İVF, AMH, live birth rate, poor ovarian reserve, over 38 years old

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Uygun sıklıkta korunmasız 1 yıl cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama durumuna infertilite denir. İnfertilite, daha önceden gebelik yoksa primer ve geçirilmiş gebelik öyküsüne rağmen gebe kalamamışsa sekonder olarak ikiye ayrılır. 1 yıl içinde gebe kalamayan herhangi bir çiftte infertilite değerlendirmesi düşünülmesi genel olarak kabul edilmiştir. Ancak değerlendirmenin daha erken yapılmasını gerektiren birkaç durum vardır ayrıca fekundabilite büyük oranda yaşa bağımlıdır ve bu nedenle bazı uzmanlara göre 35 yaşından büyük herhangi bir kadında 6. Ayda değerlendirme yapılmalıdır.

Kadının yaşı ve fertilitte arasında belirgin bir ters ilişki vardır. Yaşa bağlı infertilite canlı oosit kaybı ile yakından ilişkilidir. Foliküllerin atrezisinin devam etmesi kadının üreme yaşamı boyunca devam eder. Pubertede yaklaşık 300000 folikül ve menopozun başlaması ile <1000 folikül vardır. Bu nedenle, bir kadın menarşe ulaşmadan önce bile, yumurtalarının çoğunu kaybeder. Kadın yaşlandıkça, kalan oositlerde genetik anomali riski ve mitokondriyal delesyon riski belirgin olarak artmıştır. Bu faktörler gebelik oranlarının azalmasına ve hem spontan hem de tedavi sikluslarındaki gebelik kaybı oranlarının artışına neden olur. Bu sebeplerle 35 yaşından başlayarak, gebe kalmayı arzulayan tüm hastalarda 6 ay başarısızlık sonrası fertilitte testlerinin yapılması önerilir.

Antimüllerian hormon (AMH) ölçümü over rezervinin bir göstergesi olarak günümüzdeki en önemli testlerin başında gelir. AMH ölçümünün siklus dönemlerinden bağımsız bakılması nedeniyle FSH ve İnhibin ölçümlerine göre avantajı vardır. Ayrıca AMH seviyeleri FSH veya östradiol seviyelerindeki gözlenebilen değişikliklerden daha önce düşebilir, azalan overyan fonksiyonun erken belirteci olabilir. Günecel çalışmalar AMH seviyelerinin FSH ve İnhibin seviyelerinden daha güçlü olarak overyan primordial folikül sayısı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada 1 Ocak 2017 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi tüp bebek polikliniğimize başvuran 38 yaş üzeri kötü overyan rezervi olan hastalara uygulanan IUI ve İVF tedavilerinin retrospektif olarak inceleyip başta anti müllerian hormon seviyeleri (AMH), bazal FSH, E2, total motil sperm sayısı, infertilite, hasta yaşı gibi parametreler değerlendirilerek tedavi sonuçlarının gebelik sonuçları üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

İnfertilite

İnfertilite Tanımı

İnfertilite; çiftlerin korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır¹.Çocuk istemi olan hastaların % 10-15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve sebepleri populasyon içerisinde farklılık gösterir. İnfertilitenin nedenlerinin % 30-40'ında erkek, % 40-50'sinde ise kadın sorumludur. %10-15 çiftte ise sebebi bilinmeyen infertilite mevcuttur². Dünya geneline bakıldığında 35 yaşından sonra ilk gebeliğini yaşayan kadınların sayısında önemli bir artış olmuştur. Bu artış, evlenme yaşının giderek artmasına ve kadınların iş hayatında daha aktif olarak gebeliklerini geciktirmelerine bağlanmaktadır³.

İnfertilite Nedenleri

- 1.Kadına ait olan sebepler (%40-50)
 - A. Ovulatuvar disfonksiyon (%30-40)
 - B. Tubal ve pelvik patolojiler (%20-30)
 - C. İmmünolojik faktörler ve servikal sebepler (%1-2)
 - D. Diğer faktörler
2. Erkeğe ait olan sebepler (%30-40)
3. Açıklanamayan infertilite (%10-15)⁴

1.Kadına Ait Sebepler

A. Ovulatuvar disfonksiyon (%30-40)

Kadınlarda infertilitenin büyük kısmını oluştururlar. Adetlerde düzensizlik, Amenore ve anovulasyon ile karakterizedir. İnfertilite nedeni ile araştırılan kadınlarda ovulasyonun olup olmadığı önemlidir. Normal bir ovulasyon için hipotalamus, hipofiz ve over aksının sorunsuz çalışması çok önemlidir. Bu aksın herhangi bir kademesindeki bozukluk anovulasyon sebebidir. Anovulasyon nedenleri arasında hipotalamo-hipofizer bozukluklar yanında, polikistik over sendromu,prematür overyan yetmezlik, anoreksiya nervosa, hipotiroidi gibi hastalıklar da akla gelmelidir⁵.

Ovulasyonu göstermek için pratikte bazı testler kullanılmaktadır.

Ovulasyon testleri:

1) Öykü: Menstrüasyonda düzenli adet görmek ve adet öncesi memelerde hassasiyet artışı, ağrılı adet görmek, gibi durumlar mevcutsa ovulasyon lehine düşünülür².

2) Bazal vücut ısısı: Günümüzde bazal vücut ısısı ölçümü basit ve ucuz bir yöntem olmasına karşılık infertilite araştırmalarında dezavantajları nedeni ile artık pek kullanılmamaktadır. Bazal vücut sıcaklığı foliküler fazda düşer, luteal fazda progesteronun ısı artışı etkisi ile hafifçe artar. Menstruasyon öncesi ise tekrar bazal seviyelere düşer. Yapılan ölçümlerde bifazik patern saptanması hemen hemen her zaman ovulasyon göstergesidir.

3) Midluteal progesteron düzeyi: Ovulasyon sonrası granüloza hücrelerinden progesteron salgılanır. serum progesteron seviyesi ovulasyon ile ilişkilidir. Ölçümü midluteal fazda bakılır. 3 ng/ml'nin üzerinde sonuç gelmesi ovulasyonla ilişkilidir⁶.

4)Endometrium biyopsi: Endometriumda proliferasyon varlığı görülürse anovulasyonla ilişkilidir⁶.

5) Üriner LH salınımı: Yardımcı üreme tekniklerinde son teknolojik gelişmelerle birlikte artık ovulasyonun olup olmadığı ve hatta ne zaman olduğu 'ovulasyonu belirleyici kitler' veya diğer adları 'LH kitleri' sayesinde belirlenebilmektedir. LH düzeyindeki ani yükselme sonrasında idrarda LH tespitine dayalı bir yöntemdir. LH yarı ömrü kısa olduğu için idrardan hızla atılmakta dolayısıyla mevcut kitler sayesinde noninvaziv ve kullanım kolaylığı ile tespit edilebilmektedir. Ovulasyon genellikle LH'nın yükselmeye başlamasından 24-36 saat sonra ve LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra oluşmaktadır⁷. %90 olasılıkla ovulasyon bu testler sayesinde 24-48 saatlik bir zaman diliminde gösterilebilmektedir⁸. LH yükselmesinin saptandığı gün ve takip eden 2 gün en uygun ilişki günü olmalıdır⁹. Sonuçta bu testler basit oldukları, evde kullanılabilir oldukları, kısa sürede ve genellikle doğru sonuç verdikleri için tercih edilen avantajlı testlerdir. Ancak % 5-10'luk bir kısımda LH düzeyi idrarda saptanamaz bunun nedeni kitlerde kullanılan antikorun LH'yı tanıyamaması ya da belirlenen eşik değerinin üzerine LH düzeyinin çıkmaması olabilir. Bu durumda ise serum LH ölçümü yarar sağlayabilir

6) Ultrason: Ultrason ile ovulasyon takibi yapılır. Ovulasyon follikül boyutu 21-23 mm'lik büyüklüğe ulaştınca olur².

B-Tubal ve pelvik patolojiler

Kadın infertilitesi grubunun % 20-30'undan sorumludur. Tubo-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojiler; pelvik yapışıklıklar, PİD, ameliyatlar, genital sistem dışı enfeksiyonlar, tüberkülozis, endometrioma, polipler ve hidrosalpenkstir. Ağır tuba hasarı olan grup cerrahiden fayda görmeyeceği için IVF tedavisi başlanmalıdır¹⁰. Ameliyatlardan başarılı sonuç alamayan hastalarda hemen İVF tedavisi başlanmalıdır. Eğer IVF planlanan hastalarda hidrosalpenks mevcut ise tedavi öncesi ameliyat yapılmalıdır. Bu hastalar hidrosalpenksin toksik materyali sebebiyle endometriyal kaviteye ve embriyoya zarar vererek gebe kalma ihtimalini azaltmakta, düşük ihtimalini artırmaktadır¹¹.

C. İmmünolojik faktörler ve servikal sebepler (%1-2)

Çiftlerin % 1-2'sinde mevcut olan problemdir².Çocuk istemi olanlarda otoantikör seviyesi normal popülasyondan yüksek çıkmıştır¹². Antifosfolipid antikörlerin (APA) (özellikle antikardiyolipin antikör ve lupus antikoagulan) varlığı infertilite ve IVF başarısızlıkları arasında ilişki kurulmasına neden olmuştur. IVF için olgu seçiminde öykülerinde tekrarlayan IVF başarısızlıkları bulunan olgularda APA, organ spesifik antitiroid antikör (ATA) ve tiroid antimikrozomal antikör (AMA) kontrollerinin faydası hatırlanmalıdır¹³.

D.Diğer faktörler

Diğer nedenler arasında konjenital uterin nedenler ya da leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklar gibi edinsel uterin anomaliler yer almaktadır

2- Erkek infertilitesi

Erkek faktörünü belirlemek için alınan ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile infertilite nedeni araştırılmalı; non-invaziv yöntemlerden başlanmalıdır. Değerlendirme hipotalamikhipofizer-testiküler aksın, spermin dışarı atım yollarının ve testiküler fonksiyonun incelenmesinden oluşur. Erkek infertilitesinde laboratuvar incelemeleri semen analizi ile başlar Semen toplama

işleminde önce genellikle 2-3 günlük cinsel perhiz gereklidir. Sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi önemlidir. Erkek infertilitesi sebepleri:

a. Ejakülasyon olmaması: medikal tedavi, geçirilmiş ameliyatlar, damar tıkanıklığı, şeker hastalığı gibi nedenler

b. Azospermi: Klinefelter sendromu, varikosel, duktal obstrüksiyon, bazı endokrinopatiler azospermi ile birlikte olabilirler.

c. Sperm yapısal bozukluğu

d. İnfertil ancak normal: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immunolojik, açıklanamayan nedenler olabilir.

e.:Oligospermi: İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopatiler sonucunda oligospermi oluşabilir.

Erkelerde sperm bozukluklarının nedenlerinden biri de genetik bozukluklardır. Klinefelter sendromu en çok görülen genetik hastalıktır. Sperm sayısı (<5 milyon /ml) olan hastalara karyotip analizi yapılmalıdır¹⁴. Erkeklerde ayrıca FSH, testesteron, prolaktin ve tiroid hormon düzeylerine de bakılmalıdır. Bu hormon düzeyleri sperm yapımını etkilemektedir. Semen analizinin dışında hormonal testler de yapılmaktadır. Hormonal değerlendirme hipotalamo-hipofizer aks ve testiküler fonksiyonları göstermektedir. Ayrıca sperm fonksiyonları hakkında bilgi veren Mannoze floresan testi, hemizona testi, sperm penetrasyon testi, sperm DNA hasarı ölçümü gibi testlerde bulunmaktadır¹⁵.

3. Açıklanamayan infertilite (%10-15)

Nedeni açıklanamayan infertilite tanısı infertilite araştırmaları sonrasında yapılan testlerin normal çıkması sonucu kullanılmaktadır. Normal semen parametreleri, ovulasyonun kanıtlanmış olması, tubaların açık olduğunun saptanması ve normal uterus kavitenin varlığı sonucunda nedeni açıklanamayan infertiliteden bahsedilebilmektedir. İnsidansı %10-30 arasında değişmektedir¹⁶. Açıklanamayan infertilitede etyolojide yer alması olası nedenler şu şekilde sıralanabilir:

- İmmunolojik nedenler: Günümüzde infertilite ve immunolojik nedenler ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmasına rağmen bilgiler çelişkili olup henüz net bir ilişki ortaya konamamıştır.

- Hafif derecede tubal hastalık: Hafif derecede tubal hasar varlığında infertilitenin bundan kaynaklandığını anlamak genellikle zordur ve hafif tubal hasarlar tedavi yönetimini genellikle pek etkilemez.

- Endometriyozis: HSG sonuçları normal olmasına rağmen nedeni açıklanamayan infertil hasta grubunu laparaskopi ile değerlendirmenin asıl nedeni endometriyozisi belirleme ve tedavi etme imkanındır. Endometriyozis ve infertilite arasındaki ilişki bilinmekle birlikte mekanizmaları açıklanamamıştır. Hafif derecede endometriyozis olgularında; endometriyozisin sitokin düzeylerinde yükselmelere yol açması dolayısıyla fertilitiyi olumsuz etkilediği; şiddetli endometriyozis olgularında ise anatomik bozulmalar nedeni ile fertilitenin olumsuz etkilendiği düşünülmektedir. Uygulanabilecek tedaviler hafif formlarda yardımcı üreme teknikleri; kontrollü overyan hiperstimulasyon (intrauterin inseminasyon, in-vitro fertilizasyon) iken şiddetli olgularda cerrahi veya yine in-vitro fertilizasyon şeklindedir.

- İleri kadın yaşı: Yaşlanan overlerde daha fazla foliküller atreziye uğrar, foliküler gelişim azalır dolayısıyla nedeni açıklanamayan infertilitede etyolojik faktörlerden biri de ileri kadın yaşıdır. Nedeni açıklanamayan infertil çiftlerde kadın yaşı ve infertilite süresinin uzunluğu konsepsiyon şansını belirleyen faktörler arasındadır. Açıklanamayan infertilitede en basit testlerden komplekse doğru gitmek faydalı olacaktır. Tanı için postkoital test ve endometrial biyopsi gerekli değildir. Tanısal laparaskopi ise tartışmalıdır; nedeni açıklanamayan infertilitede laparaskopi ile önceden tanı konamamış uterus leiomyomları, peritubal adezyonlar ve endometriozis gibi faktörler saptanabilir ancak fertilité sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği konusunda yeterli kanıtlar halen yoktur. Nedeni açıklanamayan infertilite tedavisinde yardımcı üreme teknikleri ve süperovulasyonla gebelik oranları arttırılmaya çalışılmaktadır.

Hastaların Değerlendirilmesi

Anamnez

Yaş ilerledikçe yumurta ve embriyo kalitesi azalacağı için gebe kalma oranları da yaşa bağlı azalacaktır^{17,18}. Genç yaş hastalardan toplanan yumurtalar ile yapılan İVF tedavilerinde gebelik oranları daha yüksek olarak saptanmıştır. Yaşla beraber yumurta kalitesi azalacağı için gebelik oranları da düşecektir¹⁹. Bu sebeple hasta yaşı en önemli kriterlerden biridir. Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça myom, polip, adenomyom gibi iyi huylu uterin patolojilerin sayısında artma görülsede infertiliteye sebep olduklarını gösteren çalışma sayısı çok fazla değildir^{20,21,22,23}.

Sebebi belli olmayan infertilitede infertilite süreleri diğer popülasyona göre yüksek bulunmuştur. İnfertilite süresi, korunma yöntemleri, seks yapma sıklığı, gebelik veya düşük öyküsü, adet düzeni, kronik hastalıklar, geçirilmiş cerrahi öyküsü, bağımlılık yapıcı ilaç veya maddeler, tiroid bozukluğu, androjenik endometriozis öyküsü, ağrılı adet olma veya cinsel ilişki sırasında ağrı, smear testi sonuçları, aile öyküsü sorgulanmalıdır²⁴.

Genel Fizik Muayene

Fizik muayenede infertilitenin muhtemel nedenleriyle ilişkili sonuçlar analiz edilir. Çiftlerin vücut kitle indeksine bakılır. Vücut kitle indeksleri fazla olan çiftlerin infertilite oranı daha yüksektir. Genital sistemle ilgili yapısal anomalilerin varlığı fizik muayenede değerlendirilmelidir. Adneksiyal veya douglasta ele gelen bir kitle veya muayene sırasında ağrı duyması PİD ile ilişkili olabilir. Muayenemiz sırasında uterusun büyümüş olması, mobilizasyonun kısıtlanması adenomyozis, adezyonlar konusunda şüphe uyandırır.

Tanısal testler

Smear testi, serviksten kültür alınması, Klamidya antikor testi: Tubalarda hasar konusunda fikir veren zararlı olmayan en ucuz testlerden biridir. Çalışmalar sonucunda, Klamidyanın PİD'e sebep olmadan direkt olarak tubalarda hidrosalpenkse sebep olarak infertilite yaptığı gösterilmiştir²⁵.

Ovulatuvar fonksiyonun ve over rezervinin değerlendirilmesi

21.gün PRG(progesteron) seviyesi:>3 ng/ml ise ovulasyonun belirteçidir. Aynı şekilde LH pikini gösteren üriner LH kitleri de bu amaçla kullanılabilir. Günlük USG ve endometrial biyopsi ile de ovulasyon takibi yapılabilir ancak kullanışlı değildir.

D3 (3. Gün) FSH ve Estradiol seviyesi:35 yaş üstü kadınlarda ve prematür ovaryan yetmezlik için risk faktörü taşıyan daha genç kadınlarda over rezervini belirlemek için kullanılır. FSH değerinin <10 mIU/ml, estradiol seviyesinin <80 pg/mL olması ovaryan rezervin normal olduğunu göstermektedir. Bunun üzerindeki değerler azalmış ovaryan rezervinin göstergesi olabilmektedir. Yüksek bazal estradiol seviyeleri düşük ovaryan rezervli kadınlarda prematür folikül seçiliminin artmış olduğunu gösterir, bu yüksek estradiol seviyesi FSH'yı inhibe edip yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Bu yüzden bazal FSH ve estradiol seviyeleri birlikte değerlendirilmelidir.

CCCT (Clomiphene Citrate Challenge Test):D5-D9 arası 5 gün süreyle oral 100 mg klomifen sitrat kullanımının ardından D3 ve D10 FSH değerleri karşılaştırılır. FSH'nın <10 mIU/ml olması beklenir ancak >15 mIU/ml üzerindeki değerler yüksek kabul edilir ve ovaryan rezervin azaldığını göstermektedir. Bu değerlerin üst sınırı laboratuara göre değişmekle beraber 10-15 mIU/ml değerleri borderline kabul edilir. 3.gün ek olarak estradiol de bakılabilir ancak 10.gün estradiol bakmaya gerek yoktur.

Antral folikül sayımı (AFC):Foliküllerin en uzun eksenleri olmak kaydıyla birbirine dik iki eksenin ölçümü yapılır ve ortalaması alınır; 2-10 mm olan foliküller sayılır^{26,27}. D2-D4 arası yapılan bu ölçümlerde AFC<4-10 ise düşük over rezervini göstermektedir. Üreme çağındaki kadınların overlerinde herhangi bir zamanda büyüyen tahminen 20-150 folikül vardır ancak sadece çok azı transvaginal USG ile görüntülenebilecek boyuttadır (>2 mm). Bu boyuttaki foliküller, daha ileri gelişim evrelerine ulaşmalarını uyararak ve destekleyen FSH'ya duyarlı oldukları bir evreye ulaşmıştır. Histolojik çalışmalar overlerdeki küçük antral folikül sayılarının kalan primordiyal foliküllerle doğru orantılı olduğunu ortaya koymuştur²⁸. Bu nedenle primordiyal foliküller azaldıkça, görülebilir küçük antral foliküller de azalmaktadır. Yapılan retrospektif

kohort çalışmaya göre antral folikül sayımının menstrual siklusun farklı zamanlarında yapılmasının prediktif değerini değiştirmedğini göstermiştir²⁹. AFC, over rezervinin gösterilmesinde prediktivitesi iyi bir test olsa da oosit kalitesini ve IVF başarısını öngörmeye prediktivitesi düşüktür³⁰.

Antimüllerian Hormon:Preantral foliküllerden salgılandığı için AMH seviyesi overin primordial folikül havuzunun bir göstergesidir ve mevcut çalışmalar AMH'nin over rezervini gösteren en iyi biyokimyasal marker olduğunu göstermektedir³¹. AMH seviyesi primordial folüküllerin azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte azalır ve postmenopozal dönemde ölçülemez seviyededir^{32,33}. FSH'nın aksine AMH değerleri menstrual siklusun herhangi bir gününde ölçülebilir.

- AMH<0,5 ng/ml: Bir IVF siklusunda 3'ten az folikül kötü overyan rezerv
- AMH<1 ng/ml: Kötü overyan rezerv gösterir.
- AMH >1 ng/ml <3.5ng/mL: Ovulasyon indüksiyonuna iyi cevap verir.
- AMH >3,5 ng/ml: Ovulasyon indüksiyonuna aşırı cevap verir, OHSS için risk oluşturur.

Ultrasonografi

Uterusun malign veya benign patolojileri ve bunların endometrial kavite ile olan ilişkisi konusunda bilgi verir^{34,35}. İki taraftaki over ve adneksial bölge görüntülenmelidir. Overlerde kist, kitle olup olmadığı incelenmelidir. Doppler ile ovarian rezerv konusunda bilgi alınabilir³⁶.

Ultrasonografik Over Ölçümleri

Ultrason ile adet 2-4. günlerinde 4-10 adet folikül saptamak over rezervinin yüksek olduğunu gösterirken folikül sayısı 4'den düşük ise azalmış over rezerviyle ilişkilidir³⁷. Folikül sayıları over rezervi hakkında bilgi verirken yumurtalık kalitesi hakkında ve İVF tedavisi sonrası gebe kalma oranları hakkında daha az bilgi verir³⁸. Foliküllerde azalma, FSH düzeylerinin yükselmesinden önce meydana gelir³⁹. Antral folikül sayısı tedavi sırasında

verilecek olan gonadotropin tedavisini, ilaç dozlarını ve tedavi şemasını belirlemede göz önünde bulundurulmuş bir parametredir⁴⁰. Over sınıflaması :

- 1* over: Folikül sayısı 4'ün altındadır. Tedaviye cevap vermezler.
- 2* over: Folikül sayısı 4 ve 6 arasındadır. Tedaviye cevap yetersizdir.
- 3* over: Folikül sayısı 7 ve 10 arasındadır. Tedaviye iyi cevap verirler.
- 4* over: Polikistik over görünümünde veya polikistik over sendromu

mevcuttur. Azalmış over volümlü hastalar tedaviye cevap yetersizdir. İVF tedavileri genellikle iptal edilir⁴¹. USG'de ölçülen peak sistolik akım (PVS) tedaviye yanıtı en iyi parametrelerden biri olduğu gösterilmiştir³⁹.

Histerosalpingografi

HSG, infertilite araştırmasının temel tanı yöntemlerinden biridir. Uterusun kavitesinin şekil ve boyutları ile ilgili bilgi vermektedir. Adetten 2 ve 5 gün sonrasında yapılır, HSG öncesinde gebelik testi yaptırmak gereklidir⁴².

Tanısal amaçlı yaptığımız HSG'nin aynı zaman da spontan gebelik oranlarını arttırdığı bu sebeple infertilite oranlarını azaltıcı etkisi de vardır⁴³.

Histeroskopi

Histerosalpingografi ile atlanan uterin lezyonların tedavisinde etkili bir yöntemdir. İntrauterin lezyonları görerek tanı ve tedavisi yapılır. Diagnostik veya operatif şekillerde yapılabilir⁴⁴.

Laparoskopi

Laparoskopi ise; diagnostik ve/veya operatif amaçlı yapılabilir⁴⁵.

Semen analizi

İnfertilite nedeni ile hasta değerlendirilmesinde semen analizinin vazgeçilmez bir yeri vardır. Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası verilmelidir. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir. Anormal sonuçlarla karşılaşıldığında semen analizini tekrarlamak gerekmektedir.

Erkelerde sperm bozukluklarının nedenlerinden biri de genetik bozukluklardır. Klinefelter sendromu en çok görülen genetik hastalıktır⁴⁷.

Tıkanıklığa bağlı azospermi olgularında epididimal sperm aspirasyonu(MESA),testiküler sperm ekstraksiyonu(TESA) veya aspirasyonu (TESE) kullanılır⁴⁶.

Tablo-1 Standart semen parametrelerinin normal değeri⁴⁸ (WHO-2010)

PARAMETRELER	2010 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
Semen hacmi(ml)	1,5
Toplam sperm sayısı (milyon/ejekülat)	35(33-46)
Sperm sayısı/ml(milyon/ml)	15(12-16)
Total motilite(%)	40(38-42)
Progresif hareketli(%)	32(31-34)
Canlılık(vitalite)testi (%)	58(55-63)
Normal morfolojide sperm	4(3,0 - 4,0)
pH	>7,2
Peroksidaz pozitif lökosit (milyon/ml)	<1

Yardımcı Üreme Teknikleri

İntrauterin İnseminasyon (IUI)

Laboraturada yıkanmış ve hazırlanmış motil spermelerin kateter yardımı ile uterin kaviteye verilmesi işlemidir.

İntrauterin İnseminasyon Endikasyonları;

- Ejekülasyonun olmaması

- Vajinismus olması
- Sperm anomalileri
- Sebebi bilinmeyen infertilite
- Düşük Evre Endometriozis

Aşılama tedavisi genital enfeksiyon mevcutsa yapılmamalıdır. Aşılama Kadın yaşı arttıkça gebelik oranları da azalmaktadır⁴⁹. Sebebi belli olmayan infertil hastalarda aşılamanın gebelik oranları % 5 civarında bulunmuştur⁵⁰. Aşılama başarısında sperm yumurtanın daha yakınına gittiği için başarı oranları kendiliğinden gebe kalan hastalardan daha yüksek saptanmıştır⁵¹.

Aşılama tedavisinde kontrollü olarak overler stimüle edildiği zaman gebe kalma oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür^{52,53,54}.

İn Vitro Fertilizasyon tanımı ve endikasyonları

IVF; kontrollü ovaryan stimülasyon sağlamak için ekzogen gonodotropin verilerek oluşturulan oositlerin, USG eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilerek, vaginal yoldan endometrial kaviteye transfer edilmesi işlemidir. IVF, ilk olarak tubal faktör infertilitesi olan hastalar için kullanılmış, ancak günümüzde infertilitenin hemen her sebebinde kullanılmaya başlanmıştır.

IVF endikasyonları; cerrahi olarak tedavi edilemeyen tubal hasar ya da tıkanıklık, erkek infertilitesi, ciddi endometriozis varlığı, prematür ovaryen yetmezlik, açıklanamayan infertilite olarak sınıflandırılmaktadır⁵⁵.

Ayrıca birden çok infertilite faktörünün bir arada bulunduğu hastalarda da IVF en uygun yöntemdir. Ayrıca başka tedavilerin denendiği ve başarı sağlanamadığı açıklanamayan infertilite veya ovulatuvar disfonksiyonu olan hastalarda, kromozomal anomalileri olan preimplantasyon genetik tanı (PGD) işlemi yapılması planlanan hastalarda da IVF tedavisi tercih edilmektedir.

IVF Tedavi aşamaları

1.Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon

IVF ile ilk başarılı doğum spontan ovulatuvar siklus ile elde edilmesine rağmen, birden fazla embriyo verilerek gebelik hızının arttığına anlaşılmaması ile folikül gelişimi için kontrollü stimülasyon protokolleri oluşturulmuştur. Amaç, iyi katitede ve sayıca çok yumurta toplamaktır. 1. Sırada CC (klomifen sitrat) kullanılmaktadır. Sonra sırasıyla Human Menopozal Gonadotropin ve saf ya da rekombinant FSH'dır.

Kullanılan İlaçlar:

Klomifen Sitrat (CC): Hipotalamus ve hipofizde hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojenin bağlanmasını önler. Ancak östrojenden farklı olarak reseptöre uzun süre bağlı kalır ve ortamdaki reseptör sayısını azaltır. Böylece östrojen agonisti ve antagonisti etkilerini beraber gösterir. Anovulatuvar infertilite CC tedavisinin en önemli endikasyonudur. Luteal faz defekti, açıklanamayan infertilite diğer CC kullanma endikasyonlarıdır. Over kisti, malignite şüphesi ve karaciğer hastalığında CC kullanımı kontrendikedir (55). Multifoliküler gelişim gonadotropin ile tedaviye oranla daha azdır.

Gonadotropinler: Gonadotropinler, glikoprotein yapısında hormonlardır. Sialik asit içeriğinin fazla olması preparatın biyolojik yarılanma ömrünü uzatmaktadır. Bu nedenle üriner gonadotropinlerin yarı ömrü, hipofizer LH veya FSH'ya göre uzundur. Klomifene dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilite olgularında endikedir.

Human Menopozal Gonadotropin (HMG, Menotropin): Postmenopozal kadınlarda idrardan elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, kas içine enjekte edilir. HMG preparatları çeşitli üriner kökenli proteinleri de içerir. Bu proteinler HMG'nin sık yan etkisi olan alerjik reaksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır⁵⁵.

Safılaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, uFSH): İmmünafinite kromatografi yöntemiyle idrardaki LH'nin uzaklaştırılması ile elde edilir. Bir ampul içinde 75 IU FSH, 1 IU'den az LH içerir.

Yüksek Oranda Saflaştırılmış FSH (FSH-HP): 75 IU FSH ve 0,001 IU"den daha az LH içermektedir. LH aktivitesini sağlayan, preparata eklenen HCG"dir.

Rekombinant FSH (r-FSH): Hamster over hücre dizilerine α ve β FSH salgılanımını kodlayan genler yerleştirilerek FSH sentezlenmesi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgılanımı sağlanır. Sonrasında immüno-kromatografi ile anti-FSH monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırılır.

Rekombinant LH (r-LH): Aynı r-FSH" da olduğu gibi benzer teknolojiyle elde edilir. Bir ampulde 75IU LH içerir ve cilt altına uygulanır.

Human Koryonik Gonadotropin (HCG): HCG, LH ile aynı α subüniteye ve aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. İdrardan elde edilen HCG ovulasyonu tetiklemek için kullanılmaktadır.

Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-HCG): Subkutan uygulanabilir.

GnRH Agonistleri: KOH uygulamasına GnRH agonist tedavisi eklenmesi ile folliküler gelişimin stimülasyonunda ve gelişen oositlerin kalitesinde iyileşme; prematur LH pikinin önlenmesi ve siklus iptali oranlarında azalma sağlanmaktadır. Agonist tedavisinin avantajlarının yanında ovarian kist gelişimi, östrojen azalmasına bağlı semptomlara neden olabilmesi, daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek doz gonadotropin kullanımına neden olabilmesi gibi dezavantajları mevcuttur. Agonist kullanımı ile gebelik oranlarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur^{56,57}.

Agonist tedavi protokolleri:

Uzun protokol: Bu protokolde GnRH agonist tedavisine bir önceki siklusun luteal fazında başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyededir. Siklusun 2-3. gününde hipofizer-ovaryan supresyonun sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilir. Eğer serum E2 düzeyi 50 pg/ml"den düşükse supresyonun yeterli olduğuna karar verilir ve tedaviye gonadotropin eklenirken GnRHu uygulamasına da HCG gününe kadar devam edilir. Bu protokolün tek dezavantajı ardı sıra yapılan gonadotropin stimülasyonuna olan cevabın bazen azalarak, foliküler gelişim için gerekli olan gonadotropin dozunun artması ve

tedavi süresinin uzamasıdır. Bu protokol erken folliküler faz sırasındaki endojen gonadotropin salınımının supresyonunu derin bir şekilde indükleyerek erken antral folliküllerin eksojen gonadotropinlere bir yanıtla koordine gelişimlerini sağlar ve eş zamanlı matürasyon gerçekleşir. Bu, FSH penceresinin uzamış genişlemesine, artmış FSH gereksinimine ve sonuçta daha fazla matür follikül ve oosit sayısına ulaşılmasına yol açar⁵⁸. Avantajları dezavantajlarından fazla olduğundan, uzun protokol 10 yılı aşkın süredir standart ovaryan stimülasyon rejimi olarak kullanılmaktadır.

Kısa protokol: Agonist tedaviye siklusun 1. gününde başlanıp, HCG gününe kadar devam edilirken siklusun 3. Gününden başlayarak tedaviye gonadotropinler eklenir. Flare-up etki ile endojen FSH ve LH salınımını artıracığından ovaryan stimülasyon üzerinde olumlu etki sağlar. Takip eden dönemde oluşan hipofiz supresyonu ise prematür LH salınımı ve prematür luteinizasyon riskini azaltır.

Ultra-kısa protokol: Adet 1'de GnRHa başlanır ve 3 gün verilir. GnRH agonistinin kullanılması sayesinde endojen olarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin sekresyonu baskılanarak ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasındaki erken LH yükselmesi engellenmiş olur. GnRH agonistiyle hipofizer baskılama yapılan siklusların %2'sinden azında erken LH yükselmesi görüldüğünden, stimülasyona foliküller daha büyük ve olgun olana kadar devam edilebilmektedir. Klinik çalışmalarda, bu sikluslarda sadece ekzojen gonadotropinlerle stimülasyon yapılan siklusa göre daha fazla sayıda oosit elde edildiği ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{59,60}. Başlangıç dozları yaşa, over rezervine ve önceki ovaryan stimülasyona olan cevaba bağlı olarak günlük 75–300 IU üriner FSH, rFSH veya hMG arasında değişmektedir. Kademeli olarak düşük doz ile başlanıp cevaba göre doz arttırılan (step-up) veya kademeli olarak yüksek doz ile başlanıp cevaba göre doz düşürülen (step-down) rejimlerinden biri kullanılabilir.

Antagonist tedavi protokolleri

GnRH Antagonistleri reseptörlerin bloke ederek işlev görür⁶¹. Antagonistler doza bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder, ve gonadotropinlerin baskılanması hemen gerçekleşmektedir. Kullanımı agonistlere oranla daha kısadır ve kullanılan gonadotropin dozu daha azdır^{62,63}. LH yükselmesini engelleme etkisini hemen başladığından tedavi folliküler gelişimin son evresine kadar uzayabilir⁶⁴. Ayrıca antagonistlerle tedavide folikül kisti gelişme riski de ortadan kalkmış olur. Ağır ovaryan hiperstimulasyon gelişme riski agonistlere göre daha azdır^{65,66}. GnRH antagonistlerinin bazı dezavantajları da vardır. Bu nedenle agonist tedavisi sırasında stimülasyon için rFSH veya uFSH kullanıldığında, düşük LH seviyeleri normal foliküler steroid sentezini desteklemek için yeterli olurken, antagonistlerle tedavi edilenlerdeki daha da düşük olan LH düzeyi yeterli olmayabilir. Bu nedenle bazı klinisyenler antagonistlere ek olarak düşük doz (75 IU) hMG eklemeyi tercih ederler. Klinik kullanımda olan iki GnRH antagonisti vardır: Ganirelix (Orgalutran, Organon, Oss, Hollanda) ve Cetorelix (Cetrotide ASTA-Medica, Frankfurt, Almanya) Tek ve çoklu olmak üzere iki antagonist tedavi protokolü mevcuttur. Tek doz uygulamalarda spontan siklusun 2-3. Gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanmakta ve en büyük follikülün çapı 14 mm olduğunda yada serum E2 düzeyi 150-200 pg/ml ulaştığında antagonist enjeksiyonu yapılmaktadır. Bu genelde siklusun 7-9. Gününe denk gelmektedir. Sabit veya esnek protokol uygulamaları içeren iki çoklu antagonist protokolü geliştirilmiştir. Her iki tedavi planı da, antagonistlerin geç folikül fazında uygulanmasına olanak sağlar. Sabit protokolde, gonadotropinlerle stimülasyondan 5 gün sonra, hCG uygulanan güne kadar antagonist aynı dozda sürekli olarak verilmeye başlanır. Prematür LH ani yükselişini önleyen en düşük doz 0,25 mg olarak bulunmuştur^{67,68}. Esnek protokolde, GnRH antagonisti follikül 13 veya 14 mm boyutuna ulaştığında tedaviye başlanır. hCG gününe kadar devam edilir.

Uygulanan tedavi protokollerinde stimülasyona olan cevap, kan E2 seviyelerinin seri ölçümü ve ovaryan foliküllerin transvaginal ultrasonografi ile görüntülenmesi ile takip edilir. Bu takip ile kullanılan gonadotropin dozu ayarlanabilir. Çoğu hastada 7-12 günlük stimülasyon süresinin sonunda genel olarak ortalama çapı 17-18 mm olan en az iki folikül oluşturulması amaçlanır.

Serum E2 seviyesi, 14 mm veya daha büyük olan her folikül için ortalama 200 pg/mL olarak ölçülmelidir. Amaçlanan foliküler gelişim sağlandığında, foliküler olgunlaşmayı tamamlamak için 5000-10000 IU human uhCG uygulanır. Buna alternatif olarak 250 µg rhCG de kullanılabilir. Endometriyal kalınlık ve ekojenite normal bir menstrüel siklus boyunca değişim gösterir. Menstrüel fazda endometrium ince ve myometriuma oranla hiperekojen bir yapıda izlenir. Proliferatif fazda foliküler büyüme oldukça endometriyal kalınlık artar ve bu fazın sonunda trilaminar görünüm alır⁶⁹. Sekretuar fazda ise progesteronun etkisi ile glandlar büyür ve kıvrımlanır, glikojen ve mukus içeriğinin artması nedeniyle endometrium daha kalın ve hiperekojen bir görünüm alır⁷⁰.

2. Monitörizasyon

Amaç folikül gelişimini kontrol etmektir. Fazla folikül gelişiminde Ohss yi engellemek amacıyla tedaviyi iptal etmek için gereklidir.

3. Oosit Toplanması

HCG enjeksiyonundan 36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirilir. Transvaginal ultrasonografinin kullanıma girmesi ile OPU günümüzde tüm merkezlerde lokal veya genel anestezi ile kolaylıkla yapılabilmektedir. TVUSG eşliğinde lateral fornikslerden iğne ile girilerek oositler follikül sıvısı ile aspire edilir. En sık karşılaşılan komplikasyonu iğnenin geçiş yerinde olan kanamalardır. Nadiren mesane, damar, barsak yaralanmaları da olabilmektedir.

4. Oosit Hazırlanması ve Kültürü

5. Embriyo Transferi

Transfer edilecek embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında direk bir ilişki mevcuttur. En iyi sonuçlar 2-4 embriyonun transfer edilmesi ile alınmaktadır. Ancak ikiden fazla embriyo verildiğinde çoğul gebelik oranlarının yükselmesi nedeniyle pek çok ülkede transfer edilen embriyo sayısı kısıtlanmaktadır. Son olarak 6 Mart 2011 ve 27513 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan genelge "Madde 18: b) Merkezlerde UYTE (uremeye yardımcı tedavi) uygulamasında birden fazla embriyo transfer edilmemesi esastır. Ancak,

35 yaşıa kadar birinci ve ikinci uygulamada tek embriyo, ucuncu ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve uzerinde tum uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir. Bu yasaklara aykırı hareket eden merkezlerin ilk tespitinde 3 ay, ikinci tespitinde 6 ay yeni başvuru kabulü durdurulur. Aykırılığın devam etmesi halinde merkezin ruhsatı/izin belgesi ve UYTE unite sorumlusunun sertifikası iptal edilir.” şeklindedir.



5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, 1 Ocak 2017 – 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 38 yaş ve üzerinde kötü ovaryan rezervi olan 176 hastada İUİ ve İVF tedavilerinin sonuçları retrospektif olarak tarandı. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 20/02/2019 tarihli ve 2019 / 91 sayılı kararı alındıktan sonra hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

38 yaş üstü, erkek faktörü olmayan, tubal faktörü olmayan, bazal hormon seviyeleri normal olan, Anti müllarian hormon düzeyi <1 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. AMH seviyesi overin primordial folikül havuzunun bir göstergesidir ve mevcut çalışmalar AMH'nın over rezervini gösteren en iyi biyokimyasal marker olduğunu göstermektedir. AMH <1 ng/ml: azalmış over rezervini gösterir (31).

Gonadotropinle (rekombinant FSH veya human menapozal gonadotropin) ovaryan indüksiyonu 50-100 IU/gün doz aralığında siklusun 2-4. gününde subkütan olarak başlandı. folikül 18 mm çapa ulaştığında 10.000 IU human koryonik gonadotropin (Pregnyl®, Organon, Netherlands) veya 250 mcg rekombinant koryonik gonadotropin alfa (Ovitrelle; Merck-Serono, Istanbul, Turkey) subkütan olarak uygulandı. 36 saat sonra IUI işlemi gerçekleştirildi. IVF tedavisinde, antagonist protokol kullanıldı. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) antagonist protokolde yaş, antral folikül sayısı, vücut kitle indeksi ve önceki siklustaki cevaba göre 150-300 IU/gün doz aralığında siklusun ikinci gününde başlandı. Önde giden folikülün çapı 14mm'e ulaştığında GnRH antagonist (Cetrotide®, Serono, Switzerland or Orgalutran®, Organon, Netherlands) hCG gününe kadar 0.25 mg/gün dozunda uygulandı. Önde giden folikül 18 mm çapına ulaştığında 10.000 IU human koryonik gonadotropin (Pregnyl®, Organon, Netherlands) veya 250 mcg rekombinant koryonik gonadotropin alfa (Ovitrelle; Merck-Serono, Istanbul, Turkey) subkütan olarak uygulandı. 36 saat sonra oosit pick-up işlemi gerçekleştirildi. İn vitro fertilizasyonla elde edilen embriyolar 2-6. günler arasında T.C.Sağlık Bakanlığı ÜYTE yönetmeliğinde belirtilen adette transfer edilmiştir.

OPU'dan 24-48 saat sonra intravajinal progesteron (Crinone %8 jel®, Serono, İsviçre) günde 1 kez veya intravajinal mikronize progesteron 4×200 mg (Progestan yumuşak kapsül®, Koçak Türkiye) uygulanmış gebelik elde edilmesi durumunda 12 haftaya kadar devam edilmiştir.

İUİ işleminden veya embryo transferinden 12 gün sonra serumda beta hCG testi bakıldı. Serum beta hCG seviyesi >10 IU olan olgular biyokimyasal gebelik olarak edildi. Pozitif beta hCG testinden üç hafta sonra yapılan ultrasonda intrauterin gestasyonel sac tespit edilmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetusun olması devam eden gebelik, olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz IBM SPSS 25 programı kullanılarak yapıldı. Grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi ve Mann Whithney U testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık p <0,05 düzeyinde %95 güven aralığında değerlendirildi. Veriler ortalama ± sd veya % olarak verildi.

6. BULGULAR

Bu çalışmada, 38 yaş ve üzerinde kötü ovaryan rezervi olan 176 hastada İÜİ ve İVF tedavilerinin sonuçları retrospektif olarak tarandı. İÜİ ve İVF tedavisi alan hasta gruplarında İnfertilite süresi, FSH, E2, AMH, TMC parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (tablo2)

İVF tedavisi alan grupta infertilite süresinin ortalama 6 yıl olduğu, bazal Fsh seviyelerinin 8,13 (mIU/mL) olduğu, bazal E2 seviyelerinin 33(pg/ml) olduğu, AMH seviyelerinin 0,49 (ng/ml) olduğu TMC 'lerin ortalama 32 milyon olduğu görüldü.

İÜİ tedavisi alan grupta infertilite süresinin ortalama 5 yıl olduğu bazal FSH seviyelerinin 8,01 (mIU/mL) olduğu, bazal E2 seviyelerinin 37(pg/ml) olduğu, AMH seviyelerinin 0,4 (ng/ml) olduğu, TMC 'lerin ortalama 40 milyon olduğu görüldü (tablo 2).

Tablo 2. İki grubun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	İVF (n=101)	İÜİ (n=75)	p
	Med[Q1-Q3]*	Med[Q1-Q3]	
Hasta yaşı	40,74(38,06-43,58)	40,20(38,07-42,33)	<i>0.144</i>
İnfertilite süresi	6[3-8]	5[2-9]	<i>0.467</i>
Fsh	8.13[6-11]	8.01[6,2-12]	<i>0.767</i>
E2	33(19,5-58)	37(16-54)	<i>0.982</i>
Amh	0,49(0,255-0,7)	0,4(0,25-0,7)	<i>0.742</i>
Tmc	32(20-60)	40(20-57)	<i>0.479</i>

(İstatistiksel anlamlılık düzeyi, p = 0.05 Level (Mann Whitney U testi kullanıldı).

***Med[Q1-Q3]:**Alt dörtebir (Q1)'lik kısım x değerlerinin % 25 den fazla ve % 75 den az olan kısımdır. Üst dörtebir (Q 3) ise x değerlerinin % 75 den fazla ve % 25 den az olan kısımdır.

Çalışma grubuna alınan tüm hastaların tedavisi sonrası biyokimyasal ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark saptandı. Devam eden gebelik ve canlı doğum sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

İVF tedavisi alan hastaların (n=101) %29,7'sinde(n=30) biyokimyasal gebelik , %22,8 'inde(n=23) klinik gebelik ,%15,8'inde (n=16) devam eden gebelik ,%15,88'inde (n=16) canlı doğum olduğu gözlemlendi.

İÜİ tedavisi alan hastaların (n=75) %10,7 'sinde (n=8) biyokimyasal gebelik ,%9,3 'ünde (n=7)klinik gebelik ,%8 'inde (n=6) devam eden gebelik ,%8 'inde (n=6) canlı doğum olduğu gözlemlendi.(tablo 3)

Tablo 3.İki grubun İUI ve İVF sonuçlarının karşılaştırılması.

	İVF N=101	İÜİ N=75	p
	n(%)	n(%)	
Biyokimyasal gebelik	30(29,7)	8(10,7)	0.002
Klinik gebelik	23(22,8)	7(9,3)	0.019
Devam eden gebelik	16(15,8)	6(8)	0,091
Canlı Doğum	16(15,8)	6(8)	0,091

(İstatistiksel anlamlılık düzeyi, p = 0.05 Level (Ki-kare testi kullanıldı).

7. TARTIŞMA

Çalışma grubuna alınan tüm hastaların tedavisi sonrası biyokimyasal ve klinik genetik oranları arasında anlamlı fark saptandı. İVF tedavisi alan grupta klinik gebelik ve biyokimyasal gebelik oranlarının İUI yapılan hastalara göre daha yüksektir. Bununla beraber canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da İVF tedavisi alan grupta daha yüksek olması (İVF vs İUI :%15,8 vs %8) İVF tedavisinin ileri yaş düşük over rezervi olan bu hastalarda için daha etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

İleri yaş infertil hastalarda infertilitenin ana sebebi oosit sayısında ve kalitesinde azalmadır. İleri yaşlarda kusurlu hücre döngüsü kontrolü, hücresel enerjinin azalması ve oksidatif stresin neden olduğu hasar ile oosit kalitesi azalmaktadır⁷¹. Granüloza hücreleri de dahil olmak üzere folliküler mikroortam ve vaskülarite yaştan olumsuz etkilenir⁷². Gebelik ve canlı doğum oranlarının birçok faktörlerce etkilendiği konusunda fazlaca yayın mevcuttur. Yaş grupları, siklus sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, oosit sayısı, komorbiditeler, protokol şekilleri ve infertilite nedenleri gibi faktörler bunlardan bazılarıdır ve karşılaştırılan gruplara göre gebelik ve canlı doğum oranları araştırmalarda farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde çocuk doğurmayı erteleme eğilimine bağlı olarak 40 yaş ve üzeri kadınlarda infertilite tedavilerinde artmaya neden olmuştur. Bu yaş gruplarında infertilitenin ana sebebi oosit yaşlanmasıdır. Mevcut literatür tarandığında bu yaş grubundaki hastalar için klomifen sitrat tek başına yetersiz kalırken KOH+İUI yapılan hastalarda gebelik oranları %5'in altında saptanmıştır. İVF tedavisi bu yaş grubunda daha verimli bulunmuştur. 40 yaş üzerinde yer yıl doğurganlık şansı giderek azalmaktadır. Bu nedenle 40-41 yaşlarındaki hastalar kısa bir KOH+İUI denemesinden sonra başarı sağlanamazsa hızlıca İVF denenmelidir. 41 yaş üzerinde ise direk İVF denenmelidir⁷¹.

Bizim çalışmamızda **biyokimyasal ve klinik gebelik sonuçları** arasında anlamlı fark olduğu izlendi. Litaratürde ileri yaş infertil hastalarda optimal tedavilerin belirlenmesi amacıyla yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Harris ve ark. tarafından yapılan, İÜİ tedavisi uygulanan 130 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastalar 38-39 yaş ve 40 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Canlı doğum oranı 38-39 yaş aralığındaki grupta siklus başına %6.1, 40 yaş üstü grupta %2 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, IUI tedavisinin etkinliğinin ilerleyen yaşla beraber azaldığı ancak 38-39 yaş aralığında iki IUI siklusu denenebileceği, 40 yaş üstünde ise bir siklustan sonra hastaların IVF tedavisine yönlendirilmelerinin mantıklı bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir⁷¹. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak Frederick ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü hastalarda KOH+İÜİ tedavisi alan hastalarda canlı doğum oranları %2.6 olarak saptanmıştır⁷⁴. İVF tedavisi alan 40 yaş üzeri kadınlarda gebelik oranları %11-19 olarak saptanmıştır⁷¹. Aynı çalışmada klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları sırasıyla %16.9 ve %13.7 olarak saptanmıştır. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak Wisner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre 40 yaş üzeri over rezervi azalmış KOH+İÜİ yapılan hastalarla İVF yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. KOH+İÜİ yapılan hastalarda klinik gebelik oranları %2.6 ve İVF yapılan hastalarda klinik gebelik oranları %16.9 olarak saptanmıştır. KOH+İÜİ yapılan hastalarda canlı doğum oranları %2.6 ve İVF yapılan hastalarda canlı doğum oranları %13.7 olarak saptanmıştır. 40 yaş üstü hastalarda KOH+İÜİ ve İVF tedavileri karşılaştırıldığında İVF tedavisinin daha efektif olduğu saptanmıştır⁷⁵. Tsafir ve ark tarafından yapılan çalışmada, 40-46 yaş aralığındaki kadınlarda IVF tedavisi ile elde edilen gebelik ve doğum oranları araştırılmış; bu oranlar ilk siklus için sırasıyla %7.4 ve %4 olarak saptanmıştır. 40 yaşındaki kadınlarda gebelik oranı ve doğum oranı %13.9 ve %9.1 iken 45 yaşında ise %2.8 ve %0.7 olduğu ve oranlarda ciddi bir düşüş olduğu belirtilmiştir⁷¹. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA); 38-39 yaş aralığında IVF tedavisi sonrası canlı doğum oranını siklus başına %19.2, 40-42 yaş aralığında bu oranı %12.7, 43-44 yaş aralığında %5.1, 45 yaş üzeri olgularda ise %1.5 olarak rapor etmiştir⁷⁷. Hollanda da yapılan bir çalışmada 41-43 yaş arası düşük over rezervi olan

hastalarda yapılan İVF tedavisi sonrası canlı doğum oranı %8 olarak bulunmuştur⁷⁶. 2010 da yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü 366 hastaya İÜİ tedavisi uygulanmış olup genel klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı sırasıyla% 8.75 ve% 5.83 idi. Değerlendirilen prediktif faktörler arasında infertilite süresi (5.36 ve 6.71 yıl, P = 0.032) ve TMC (10 ila 20 milyon arasında, P = 0.002) klinik gebelik oranını anlamlı derecede etkilediği görülmüştür⁸⁶. Bizim çalışmamızda IUI sikluslarına alınan hastalarda infertilite süresi ve TMC sayılarında bu sonuçlar ile benzerdir. 1998-2010 yılları arasında Wiesbaden Doğum Kliniğinde İÜİ yapılan tüm kadınlar analize dahil edildi. İlave katılım kriterleri: en fazla 45 yaş, önceki FSH stimülasyonu ve erkek partnerin hafif-orta dereceli subfertilitesi olarak alınmış. Analize 1612 hastada toplam 4246 İÜİ siklusu dahil edildi. Hasta yaşı 19 ila 45 yıl arasında değişmekteydi (ortalama: 33.9 yıl) analizi yaş arttıkça gebelik oranlarında düşüş gösterdi (p = 0.000). Ancak, ilk üç siklus için, 40 ve 41 yaşları arasındaki kadınların hamilelik oranları, 35 ila 39 yaşları arasındaki kadınlardan farklı değildi. Genel gebelik oranları, 40 yaşına kadar olan kadınlarda, 3 İÜİ döngüsünden sonra bile (% 7,5 ve 10) sabit kaldı. Bu nedenle İÜİ, seçilen hastalarda hala etkili bir işlem olarak görülmüştür ⁸⁵.

Birçok çalışmada kadın yaşının IVF başarısı açısından önemli bir prediktif faktör olduğu, doğurganlığın 35 yaşından sonra azalmaya başlayıp 37 yaşından sonra keskin bir şekilde düşüğe geçtiği ve 40 yaş sonrası başarılı gebelik oranının çok düşük olduğu rapor edilmiştir⁸³.Yaş, AMH düzeyi düşük olan hastaların IVF sonuçlarının prognozu için en önemli faktörlerden biridir. Yaşın gebelik oranlarına olumsuz etkisi özellikle düşük oosit ve embriyo kalitesi ile ilişkili olarak kabul edilir⁸⁰. Bununla beraber yapılan farklı çalışmalarda çok düşük AMH ölçümleri olan hastalar, düşük AMH'li hastalar gibi makul ve benzer gebelik oranlarına sahiptir. Bu nedenle, AMH, çiftlerin ilave IVF tedavileri yapmalarını engellemek için kriter olarak kullanılmamalıdır denmektedir⁸¹. Yine farklı bir çalışmada Antimüllerian hormonu, iptalin öngörülmesi ve stimülasyondan sonra ne kadar oosit alınabileceği için oldukça sağlam bir ölçüttür, ancak herhangi bir tedavi döngüsünden sonra gebeliğin öngörülmesi

için nispeten zayıf bir testtir. Aşırı derecede düşük AMH seviyesine sahip hastalar hala makul tedavi sonuçlarına ulaşabilir ve sadece AMH değeri kriter alınarak IVF denemesinden kaçınmamalıdır⁸². Anti müllerian hormon seviyesi düşük olan hastalarda yapılan bir çalışmada İVF tedavisi alan 36 yaş üzeri kadınlardan AMH=0,4-1 olan 77 kadının 22 sinin canlı doğum yaptığı (%28,6) AMH<0,4 olan 42 kadının 7 sinin canlı doğum yaptığı (%16,7) saptanmıştır⁷⁸. AMH'nin 0,6-1,4 olduğu 35 yaş altı grupta canlı doğum oranları %29,3, 35-37 yaş grubu arasında %12,5, 38-39 yaş arasında %5,6 ve 39 yaş üzeri grupta %2,7 geldiği görülmüştür. AMH'nin bazal konsantrasyonunun İVF için en önemli prognostik faktör haline geldiği ve canlı doğum oranlarıyla yakından ilişkili olduğu saptanmıştır⁷⁹.

Bizim çalışmamızda **hasta yaşı, infertilite süresi, AMH, FSH, E2, TMC parametreleri** açısından IVF e IUI alınan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. 1996 Mart ve 2003 Nisan tarihleri arasında Boston'da KOH/IUI yapılan 390 kadın incelendi. Tüm hastaların yaşları 40.0 ile 46.6 arasında idi. Hastaların yaşı, FSH düzeyleri, pik E2 değerleri, olgun folikül sayısı, ve klinik hamilelik oranı karşılaştırıldı.40-43 yaş grubu klinik gebelik oranları %5,2 olduğu görüldü. Hasta yaşı,E2 düzeyi, FSH düzeyleri arasında çalışmamıza benzer olarak anlamlı fark saptanmadı. 44 yaş üzeri 61 kadından sadece birinde klinik gebelik saptandı. Toplam 17 hastada klinik gebelik tespit edildi⁸⁶. IUI sonuçlarına etki eden faktörlerin etkisinin ele alındığı bir çalışmada (the Centre for Reproductive and Genetic Health, London, UK) 352 IUI hastası çalışmaya dahil edildi. Canlı doğum kadın yaşı ile negatif kolerasyon gösterirken, AMH kadın yaşıyla negatif kolerasyon gösterirken FSH ile pozitif kolerasyon gösterdi. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak FSH, AMH ve TMC'nin hepsi önemli derecede anlamlı farklar gösterdi. Çalışma sonucunda FSH, canlı doğumda azalan yumurtalık rezervinin olumsuz etkisini tespit etmede AMH'den daha düşük olduğuna dair hiçbir işaret vermedi. Elde edilen sonuçlar, kadınlarda canlı doğumun en faydalı tahmin edicilerinin yaş, FSH ve AMH olduğunu göstermektedir. TMC sonuçları, TMC'nin 1,5 milyonun altında olduğu IUI döngüleri için zayıf bir gebelik şansı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu hasta grubunda canlı doğum sonucunu öngörmede en önemli faktörler kadın

yaş, FSH ve AMH idi. Çalışmamızdan farklı olarak Erkek tarafında, sperm konsantrasyonunun ve hareketliliğinin önemi, TMC ile canlı doğum arasındaki son derece anlamlı ilişki ile gösterilmiştir⁸⁷. 2006-2009 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde yapılan bir çalışmada 980 siklus iui yapılan 569 çift çalışmaya dahil edilmiştir. İUİ yapılan bu hastalarda çalışmamıza benzer olarak hasta yaşı, BMİ, infertilite süresi, FSH düzeyi, E2 düzeyi, TMC gibi parametreler bakılarak gebelik sonuçları üzerine etkilerine bakılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda klinik gebelik oranı %4,7 olarak bulunmuştur.35 yaş üzeri 177 hastada klinik gebelik oranı %1,7 (n=3), 6 yıldan uzun süredir infertilite öyküsü olan 510 hastanın %2,9'(n=15)unda klinik gebelik izlendi. FSH>9,4 olan 179 olan hastaların %0,6(n=1)'da klinik gebelik izlendi. E2>80 olan 137 hastanın %0,7(n=1) 'de klinik gebelik izlendi. TMC 5-20 milyon arası olan 259 hastanın %0,8 (n=2) klinik gebelik izlenmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmanın sonucunda E2 ve FSH düzeylerinin gebelik oranlarına etkisi arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür⁸⁸. Çalışmamıza benzer olarak Nantes Üniversitesi Hastanesinde 2007 yılında yapılan bir çalışmada düşük over rezervi nedeniyle 44 İVF ve 47 İUİ yapılan hasta yaş, bazal FSH, bazal E2, AMH düzeyleri, TMC gibi parametreler kullanılarak gebelik sonuçları açısından karşılaştırıldı. Çalışmamızdan farklı olarak AMH ve FSH düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildi. Klinik gebelik oranı İVF yapılan grupta %15 olarak tespit edilirken İUİ yapılan grupta %5 olarak tespit edildi⁸⁹. Fransa Amiens Üniversitesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada 4 yıllık süreçte 1038 İUİ siklusu yapılan hastanın çalışmamıza benzer olarak yaş E2, FSH, TMC gibi parametreler bakılarak gebelik sonuçlarına etkilerine bakılmıştır.40 yaş üzeri 16 hastanın 4'ünde (%25) klinik gebelik saptanmış olup 2'sinde (%12,5) devam eden gebelik saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak TMC'nin 5 milyonun üzerinde olması klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark saptamıştır. E2 ve FSH düzeylerinde ise çalışmamızla benzer olarak anlamlı fark saptanmamıştır⁹⁰.Çalışmamıza benzer olarak 2016 yılında Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılan bir çalışmada 38 yaş üzeri KOH+İUİ ve İVF yapılan toplam 113 hasta; İVF tedavisi alan n=71 ve İUİ yapılan n=42 hasta yaş, infertilite süresi, bazal FSH, bazal E2 düzeyleri, TMC gibi parametreler

kullanılarak gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmamıza benzer olarak Yaş, bazal FSH, E2 seviyesi, TMC arasında istatistiksel derecede anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamıza benzer olarak Biyokimyasal gebelik ve klinik gebelik oranları IVF tedavisi alan grupta daha yüksekti ($p_1=0.033$, $p_2=0.031$).İVF yapılan grupta biyokimyasal ve klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(İVF klinik gebelik oranı :%29,6 İÜİ klinik gebelik oranı :%11,9) Devam eden gebelik oranı IVF tedavisi alan grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel derecede anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.084$)⁹¹.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, kötü ovaryan rezervi olan 38 yaş üstü kadınlarda infertilite tedavisinde IVF tedavisinin daha etkin olduğu görülmektedir.

8. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 1 Ocak 2017 – 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 38 yaş ve üzerinde kötü ovaryan rezervi olan 176 hastada İÜİ ve İVF tedavilerinin sonuçları Retrospektif olarak tarandı.

Buna göre hastaların;

1.İVF tedavisi alan hastaların infertilite süreleri, basal hormon değerleri, Ortalama AMH değerleri ile İÜİ tedavisi alan hastaların infertilite süreleri, Basal hormon değerleri, Ortalama AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

2. İVF tedavisi alan hastaların (n=101) ortalama TMC değerlerinin 32 milyon olduğu, İÜİ tedavisi alan hastaların (n=75) ortalama TMC değerlerinin 40 milyon olduğu görüldü. TMC değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6.İVF ve İÜİ tedavisi alan hastalar arasında biyokimyasal ve klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(p<0,05)

7.İVF ve İÜİ tedavisi alan hastalar arasında devam eden gebelik ve canlı doğum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada sadece İVF ve İÜİ tedavisi alan hastalar arasında biyokimyasal ve klinik gebelik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık.38 yaş üzeri kötü over rezervi olan hastalarda İVF tedavisinin daha etkin olduğu ancak ileri anne yaşı ve oosit kalitesinin düşmesi deneniyle canlı doğum oranlarının her iki tedavi seçeneğinde de düşeceği görülmektedir

9. KAYNAKLAR

1. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;99(9) :63.
2. Speroff L, Fritz MA, İnfertilite. İç: Erk A, Günalp S, editörler; *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji Ve İnfertilite*. Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri;2007.s.1013-1274.
3. Speroff L, MA F. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji Ve İnfertilite*. Erk A GS, editor. Ankara-İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2007.s.1013-1274
4. Doğan E. “İnfertil Çiftin Araştırılmasında Tanısal Yöntemler” Gülekli B. “Üreme Endokrinolojisi Teknikleri Ve Cerrahisi.” 2011;357-368.
5. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):952-7.
6. Berek JS. Infertility. In: JS Berek, editör. *Berek and Novak's Gynecology*, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2007; p. 1185-1275.
7. 24. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Oct;57(4):792-6.
8. Nielsen MS, Barton SD, Hatasaka HH, Stanford JB. Comparison of several one-step home urinary luteinizing hormone detection test kits to OvuQuick. *Fertil Steril*. 2001 Aug;76(2):384-7.
9. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol*. 1994 Mar;8(1):1-5.
10. Dubuisson JB, Bouquet de Joliniere J, Aubriot FX, Darai E, Foulot H, Mandelbrot L. Terminal tuboplasties by laparoscopy: 65 consecutive cases. *Fertil Steril* 1990; 54:401-3.
11. Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17:1141-5.
12. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.1998;83(129) :4177-88.
13. Hassa H. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım Ve IVF Laboratuvar Uygulamaları. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Basımevi;2003.

14. Giltay JC, Mailburg MC. Klinefelter syndrome: clinical and molecular aspects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(6): 765-76.
15. Samplaski MK, Agarwal A, Sharma R, Sabanegh E. New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests. *Int J Urol.* 2010;10: 839-4.
16. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, Pohl S, Tilgen W, Runnebaum B. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril.* 1995 Mar;63(3): 612-24.
17. Brugo-Olmeda S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online* 2001; 2 (1): 41-53.
18. Balassch J. Gonadotrophin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2004; 9 (6): 664-72.
19. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65: 783.
20. Taponen S, Ahonkailo S, Martikainen H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with self-reported symptoms of oligo-menorrhoea and / or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study, *Hum. Reprod.* 2004; 18: 789.
21. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, et al. Embryo quality and developmental potential compromised by age, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:169.
22. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2001 assisted 46 reproductive technology success rates, Centers for disease Control and Prevention, Atlanta GA, 2003.
23. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ.* 2003; 6:546.
24. The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15(3): 723-732.
25. Mol BW, Dijkman B, Werthwim P, et al. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997; 67:1031.
26. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, Raine-Fenning NJ. Quantitative analysis of antral follicle number and size: a comparison of two-dimensional and

automated three-dimensional ultrasound techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:354.

27. Rombauts L, Onwude JL, Chew HW, Vollenhoven BJ. The predictive value of antral follicle count remains unchanged across the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2011; 96:1514.
28. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER, Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility, *Fertil Steril* 1999; 72:845.
29. Hsu A, Arny M, Knee AB, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril* 2011; 95:474.
30. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20:370.
31. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95:747.
32. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357.
33. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003718.
34. Pritts EA. Fibroids and Infertility: a systematic review of the evidence, *Obstet Gynecol Survey* 2001; 56: 483.
35. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on infertility? A need for debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424.
36. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Investigation of the infertile couple. In Speroff L, Glass RH, Kase NG, *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility*, 5th edition Baltimore: Williams and Wilkins, 1994; pp 816.
37. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*, 2010. 94(3): p. 1044-51.
38. Hsu A, Arny M, Knee AB, et al. Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance. *Fertil Steril*, 2011. 95(2): p. 474-9.
39. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-510.

40. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction* 2003; 18(4): 781-787.
41. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Jan;13(1): 26-33.
42. Papaioannou ST, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. A tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG*, 2004; 111(12): p. 1313-21.
43. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD003718.
44. Balasch J. Investigation of the infertile couple, *Human Reproduction*. 2000; 15(11):2251-7.
45. Smith S, Pfeifer SM, Collins JA. Diagnosis and management of female infertility. *JAMA* 2003; 290(13): 1767-70.
46. Coward RM, Mills JN. A step-by-step guide to office-based sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Transl Androl Urol.* 2017 Aug;6(4):730-744. Doi: 10.21037/tau.2017.07.15. Review.
47. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, et al. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online*, 2007;14: 734-45.
48. Cooper, T.G, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*, 2010. 16(3): p. 231-45.
49. Merviel, P, Marie H el ene Heraud, Nad ege Grenier, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*, 2010; 93(1): p.79-88.
50. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 70: 207-13
51. Hoing LM, Devroey P, Van Steirteghem AC. Treatment of infertility because of oligoasthenoteratospermia by transcervical intrauterine insemination of motile spermatozoa. *Fertil Steril* 1986; 45: 388.
52. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457.

53. DiMarzo SJ, Kennedy JF, Young PE, et al. Effect of controlled ovarian hyperstimulation on pregnancy rates intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1607.
54. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991.
55. Sperrof L. and Fritz MA. Female infertility. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th edition. 2007;p: 1014-48.
56. Phelps JY, Levine AS, Hickmany TN, et al. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil Steril*. 1998; 69(6): 1015-9.
57. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001299 (The Cochrane Collaboration issue 2, Oxford.)
58. Pan HA, Cheng YC, Li CH, et al. Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(4): 425-30.
59. Hugues EG, Fedorkow DM, Daya S, et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58(5): 888-96.
60. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, et al. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 1999;72 (2):240-44.
61. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, et al. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*. 2002;8: 279-90.
62. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod*. 2000;15: 526.
63. Cerdin-Durnerin I, Grange-Dujardin D, Laffy A, et al. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI

cycles: a prospective randomized study. *Human reproduction* 2004;19(9):1979-84.

64. Ludwig M, Felberbaum RF, Albano C, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264, : 299.
65. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175.
66. C. Albano, J. Smitz, M. Camus, et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *Fertil Steril* 1997;67: 917–22.
67. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group, *Hum Reprod.* 1998;13: 3023–31.
68. Fleicher AC, Gordon AN, Entman SS, et al. Transvaginal scanning of endometrium. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:337-49.
69. Forrest TS, Elyoderani MK, Muilenburg MC, et al. Cyclic endometrial changes: US assesment with histologic correlation. *Radiology* 1988; 167: 233-7.
70. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C, et al. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). *Human Reproduction* 2001;16(12): 2533-39.
71. Tsafirir, A., Simon, A., Margalioth, E.J., Laufer, N., 2009. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age-ovulation induction and IUI, or IVF? *Reprod. Biomed. Online* 19, 4334.
72. Tatone, C.Amicarelli, F., Carbone, M.C, et al. 2008 Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum. Reprod. Update* 14, 131–142.
73. Harris, I.D., Missmer, S.A., Hornstein, M.D., 2010. Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterineinsemination for older women. *Fertil. Steril.* 94, 144–148.

74. Frederick, J.L., Denker, M.S., Rojas, A, et al. 1994. Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40? *Hum. Reprod.* 9, 2284–2286.
75. Wisner A et al. Ovarian stimulation and intrauterine insemination in women aged 40 years or more. *Reprod BioMed Online.* 2012;24:170–3
76. Jvan Disseldorp, Mjc Eijkemans, ER Klinkert, et al. Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics. 2007 *Volume 14, Issue 4; Pages 455–463.*
77. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). *Fertility treatment in 2010: trends and figures.* London: HFEA; 2010
78. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* Volume 200, May 2016, Pages 45-50
79. *Reproductive Biology* Volume 14, Issue 3, September 2014, Pages 176-181
80. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112:195–203.
81. Kedem A, Haas J, Geva LL, et al. Ongoing pregnancy rates in women with low and extremely low AMH levels. A multivariate analysis of 769 cycles. *PLoS One.* 2013;8(12):e81629.
82. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimullerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1012-8 e1.
83. American College of O, Gynecologists Committee on Gynecologic P, Practice C. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014;101(3):633-4
84. Mohan S K, Priya B, TK Aleyamma, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. *J Hum Reprod Sci.* 2010 Sep-Dec; 3(3): 129–134.
85. M. Schorsch, R. Gomez, T. Hahn, et al. Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013 Aug;73(8):808-811.
86. L. C. Yang, S. Klipstein, L. T. Timmreck, S. Galper, M. M. Alper, R. H. Reindollar. Success rates from 390 cycles of gonadotropin/IUI in women aged 40 and above. Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA;

87. B. E. Speyer, B. Abramov, W. Saab, et al. Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): Age, clinical variables and significant thresholds, *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; 33:7, p 697-700, DOI:10.3109/01443615.2013.810199
88. A Yavuz, O Demirci, H Sözen, M Uludoğan. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Iran J Reprod Med.* 2013 Mar;11(3):227-34.
89. T Freour, S Dubourdieu, S Mirallie, et al. IVF conversion to IUI in poor responders: an observational study. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Oct;282(4):445-9.
90. Lourdel E, Sanguinet P, Copin H, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literatür. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):79-88.
91. S Selçuk, E Bostancı, M Küçükbaş, B Bilgiç, et al. Comparison of Outcomes of KOH/IUI and IVF Treatment in Advanced Age Infertile Women ZKTB 2016;47:3; 69-72

10. KISALTMALAR

AMH: Anti Müllerian Hormon

FSH: Follikl Stimlan Hormon

PKOS: Polikistikover Sendromu

KOS: Kontrollü ovaryan stimülasyon

İUİ: intrauterin inseminasyon

İVF: İnvitro Fertilizasyon

E2: Östrodiol

TMC: Total motil sperm sayısı

LH: Luteinizan Hormon

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

HSG: Histerosalpingografi

PKT: Postkoital test

APA: Antifosfolipid antikor

ATA: Antitiroid antikor

AMA: Antimikozomal antikor

WHO: Dünya sağlık rgt

YÜT: Yardımcı reme teknikleri

AFC: Antral folikül sayısı

CCCT: Klomifen sitrat çekilme testi

OHSS: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu

PVS: Tepe sistolik akımı

TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu
TESA: Testiküler sperm aspirasyonu
GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
TGF-Beta: Transforming Growth Factor-Beta
HMG: İnsan Menapozal Gonadotropin
UYTE: Üremeye yardımcı tedavi
ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
OPU: Oosit Pick up
KOH: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
HcG: human koryonik gonadotropin

11. TABLOLAR DİZİNİ	sayfa
Tablo 1. Standart semen parametrelerinin normal değeri.	17
Tablo 2. İki grubun demografik, klinik özelliklerinin karşılaştırılması	31
Tablo 3. İki grubun IUI ve IVF sonuçlarının karşılaştırılması.	32

