



**T.C.SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**DÜşÜK OVER REZERVLI HASTA GRUBUNDA AMH SERUM
DÜZEYİ NORMOGRAMININ ÇIKARILMASI VE IVF SONUCU
KLİNİK GEBELİK İLE İLİşKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Görkem ARICA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020



**T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**DÜŞÜK OVER REZERVLI HASTA GRUBUNDA AMH SERUM
DÜZEYİ NORMOGRAMININ ÇIKARILMASI VE IVF SONUCU
KLİNİK GEBELİK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Görkem ARICA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatma Ferda VERİT ATMACA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı kıymetli hocam, klinik şefim sayın Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca' ya,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Aslı Güneş ARICA ve minik oğlumuz Ömer Cesur ARICA'ya ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR	V
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	3
2.2.1. Ovulatuvar Disfonksiyon	3
2.2.2. Oosit Yaşlanması	5
2.2.3. Ovaryan Kistler	5
2.2.4. Tubal Faktör ve Pelvik Adhezyon	6
2.2.5. Uterin Leiomyom.....	7
2.2.6. Uterin Anomaliler.....	7
2.2.7. Servikal Faktör.....	8
2.2.8. Endometriozis.....	8
2.2.9. Antifosfolipid Sendromu.....	8
2.2.10. Antifosfolipid Sendromu İle İlişkili Olmayan Antikorlar.....	8
2.2.11. Çölyak Hastalığı.....	8
2.2.12. Genetik Sebepler.....	8
2.3. İNFERTİL ÇİFTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	9
2.3.1. İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanlaması.....	9
2.3.2. Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.3.3. Tanısal Testler.....	11
2.3.4. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi.....	16
2.4. DÜŞÜK OVER REZERVİ	17
2.4.1. Tanı Kriterleri	18

2.5. YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ.....	20
2.5.1.IVF Endikasyonları.....	21
2.5.2. IVF Başarısını etkileyen Faktörler.....	22
2.5.3. IVF Tedavi Protokolleri.....	24
2.5.4. IVF Gebelik Sonuçları.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI	28
3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	28
3.3. ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ	28
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	29
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI	29
3.6 VERİLERİN ANALİZİ	29
3.7. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ	30
3.8. ARAŞTIRMA ÖN DENEMESİ	30
3.9. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ.....	54

KISALTMALAR

- AFC: Antral Follicle Count/Antral Folikül Sayısı
AMH: Anti-Mullerian Hormone/Anti Müllerian Hormon
E2: Estradiol/Östradiol
FSH: Follicle Stimulating Hormone/Folikül Uyarıcı Hormon
GH: Growth Hormone/Büyüme Hormonu
GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone/Gonadotropin Serbestleyen Hormon
LH: Luteinizing Hormone/Luteinleştirici hormon
TSH: Thyroid Stimulating Hormone/Tiroid Uyarıcı Hormon
USG: Ultrasonography/Ultrasonografi
GIFT: Gamet İntrafallopian Transfer
ZIFT: Zigot İntrafallopian Transfer
HCG: İnsan karyonik gonadotropini
HSG: Histerosalpingografi
AMHR: Antimülleryan Hormon Reseptörü
TGF-Beta: Transforming Growth Factor-Beta
OHSS: Overyan Hiper Stümilasyon Sendromu
HMG: İnsan Menapozal Gonadotropin
IVF: İnvitro Fertilizasyon
ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI: İntrauterinseminasyon
PZD: Parsiyel Zona Diseksiyonu
SUZI: Subzonalinseminasyon
TET: Tubal Embriyo Transferi
CCCT: Klomifensitrat Testi
AFS: Antifosfolipid Sendromu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İnfertilite Nedenleri	4
Tablo 2.2. DSÖ Anovulasyon Sınıflaması	5
Tablo 2.3. Ovulatuvar Disfonksiyon Sebepleri.....	6
Tablo 2.4. İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanlaması.....	9
Tablo 2.5. İnfertilite Değerlendirmesi-Anamnez.....	10
Tablo 2.6. Semen Analizi Referans Değerleri.....	17
Tablo 2.7. Semen Analizi Patolojilerinin İsimlendirilmesi.....	17
Tablo 2.8. Yardımla Üreme Teknikleri.....	21
Tablo 4.1. Çalışma Grubu Kategorik Veriler.....	31
Tablo 4.2. Kontrol Grubu Kategorik Veriler.....	32
Tablo 4.3. Çalışma ve Kontrol Grubu Tanımlayıcı Veriler.....	32
Tablo 4.4 IVF Sonucu Gebe Kalma Durumuna Göre Verilerin Karşılaştırılması..	33
Tablo 4.5 Gebelik Oranlarının AMH, FSH ve AFC için Çeyrek Dilimlerde Karşılaştırması.....	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. POSEİDEON Kriterleri'ne göre Hasta Grupları.....	19
Şekil 2.2. POSEİDON Kriterleri Hasta Gruplarına göre IVF Sonuçları.....	20
Şekil 2.3. IVF Ovulasyon İndüksiyon Protokolleri Şeması.....	26
Şekil 4.1. Çalışma Grubu AMH Histogramı.....	34
Şekil 4.2. Çalışma Grubu AMH, FSH, AFC, E2 ve yaş için ROC eğrileri.....	35
Şekil 4.3. Kontrol Grubu AMH, FSH, AFC, E2 ve yaş için ROC eğrileri.....	35



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada düşük over rezervli olgularda AMH normogramı belirleme ve serum AMH, FSH, E2 ve AFC'nin in vitro fertilizasyon uygulaması sonrası klinik gebelik oranları ile ilişkisini belirlemek amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma kapsamında Ocak 2010 - Ağustos 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Merkezine çocuk istemi ile başvuran ve Bologna Kriterleri'ne göre düşük over rezervi tanısı alan hastalara retrospektif olarak sistem ve dosya üzerinden ulaşılmıştır. Çalışma kapsamında yine çocuk istemiyle başvuran ve IVF tedavisi alan 208 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Araştırmada AMH, FSH, E2, AFC ve yaş parametrelerinin IVF sonucu klinik gebelik oranları ile ilişkisi incelenmiş ve düşük over rezervli hastalar için normogram çıkarılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırmada çalışma grubuna alınan hastaların %10'unda(n=48) ovaryan stimülasyon sonucu 18 mm üzeri folikül elde edilememiş,%13,5'inde(n=65) OPU sonucu oosit elde edilememiş ve %5,2'sinde(n=25) fertilizasyon aşamasındaki başarısızlık nedeniyle embriyo transferi gerçekleştirilememiştir. Hastaların %71,2'sinde(n=342) ise embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Hastaların %17,3'ünde(n=83) klinik gebelik meydana gelirken %82,7'sinde(n=397) gebelik elde edilememiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalarda IVF sonucu gebe kalma durumuna göre yaş, AMH, FSH, E2 ve toplam AFS parametrelerinin karşılaştırılması yapıldı. Çalışma grubunda IVF sonucu klinik gebelik ile toplam AFS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$).AMH, FSH, E2 ve yaş ile IVF sonucu klinik gebelik arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda düşük over rezervi tanısıyla IVF uygulanan hasta grubunda yaş, AMH, FSH, E2 parametrelerinin klinik gebeliği öngörmede tanısal kapasitesi yeterli bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: IVF, AMH, gebelik oranı, Antral folikül sayısı, düşük over rezervi

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is determine AMH normogram in patients with diminished ovarian reserve and investigate the relationship between AMH with rates of clinical pregnancy in patients with diminished ovarian reserve and over after IVF therapy.

Materials and Methods: In this study, patients who applied to the IVF Center of Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2010 and August 2019 and who were diagnosed with low ovarian reserve according to Bologna Criteria were retrospectively accessed through the system and file. 208 patients who were admitted with a child request and received IVF treatment were taken as control group. In this study, the relationship of AMH, FSH, E2, AFC and age parameters with IVF outcome and clinical pregnancy rates were examined and normogram was obtained for patients with low ovarian reserve. In the study, p value below 0.05 was considered statistically significant.

Results: In our study, %10 (n = 48) of the patients could not be obtained follicle over 18 mm as a result of ovarian stimulation, %13.5 (n = 65) oocytes could not be obtained as a result of OPU and in %5.2 (n = 25) did not perform embryo transfer due to failure in fertilization stage. Embryo transfer was performed in %71.2 of the patients (n = 342). Clinical pregnancy occurred in %17.3 (n = 83) of the patients and pregnancy could not be achieved in %82.7 (n = 397). In the study group and control group, the age, AMH, FSH, E2 and total AFS parameters were compared by clinical pregnancy rates as a result of IVF treatment. In the study group, a statistically significant difference was found between clinical pregnancy and total AFS as a result of IVF ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between AMH, FSH, E2 and age and IVF outcome in clinical pregnancy ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, the diagnostic capacity of age, AMH, FSH and E2 parameters in predicting clinical pregnancy was not sufficient in the patient group who underwent IVF with a diagnosis of low ovarian reserve.

Key words: IVF, AMH, clinical pregnancy rates, AFC, diminished ovarian reserve

1.GİRİŞ VE AMAÇ

35 yaş altı kadınlarda 12 ay korunmasız düzenli ilişkiye,35 yaş üstü kadınlarda 6 ay korunmasız düzenli ilişkiye rağmen çiftlerin gebelik elde edememesi infertilite olarak tanımlanır[1]. 40 yaş üzeri kadınlarda ise 6 aylık süre beklenmeksizin infertilite değerlendirmesine başlanması önerilmektedir[2]. Fertilite kadınlarda 32 yaşından itibaren düşüşe geçer[3]. Fertilitedeki bu düşüşün sebebi birçok faktöre bağlıdır. Kadınlar belirli sayıda oosit ile doğarlar ve yaşla birlikte oosit sayısı azalır. Benzer şekilde oosit kalitesi de mayoz bölünmedeki hatalar nedeniyle yaşla birlikte azalma gösterir[4]. Oosit sayısı ve kalitesindeki düşüşe bağlı olarak fekundabilite(bir menstürel siklus içerisindeki gebelik ihtimali) 30'lu yaşların başında azalmaya başlar ve 37 yaş civarında dramatik bir düşüş gösterir[5].

İnfertilite sebepleri kadın kaynaklı sebepler, erkek kaynaklı sebepler ve açıklanamayan sebepler olarak üç kategoriye ayrılabilir. Erkek kaynaklı sebepler endokrin hastalıklar (hipogonadotropik hipogonadizm)(%2-5), spermatogenezdeki testiküler defektler(%65-80), sperm transportundaki bozukluklar(%5) ve idiopatik sebepler(%10-20) olarak sayılabilir[6, 7, 8]. Kadın kaynaklı sebeplerden en sık karşılaşılanlar ise ovulatuvar bozukluklar(%25), endometriozis(%15), pelvik adhezyonlar(%12), tubal tıkanıklık(%11), tubal anormallikler(%11) ve hiperprolaktinemi(%7) olarak sayılabilir[9]. Diğer nadir sebepler arasında ise immün faktörler(antifosfolipid sendromu, çölyak hastalığı vb) ve genetik sebepler sayılabilir. Faktör V Leiden mutasyonu ve Lupus Antikoagülanı dahil genetik geçişli trombofili taşıyıcılıkları ise infertilite ve tekrarlayan İVF başarısızlıkları ile ilişkili bulunmamıştır ve bu sebeple araştırılmaları önerilmez[10-12].

Overin mevcut oosit sayısı, kalitesi ve fonksiyonel kapasitesi over rezervi olarak adlandırılır[13]. Over rezervinin değerlendirilmesinde FSH, AMH, antral folikül sayısı(AFC), İnhibin B, E2 ve klomifen sitrat challenge test kullanılmaktadır[13, 14]. Bu testler İVF tedavisine over yanıtını öngörmeye değerli olsalar da İVF başarısını öngörmeye sınırlı değere sahiptirler.

Over rezervi değerlendirilmesinde kullanılan en değerli biyomarker olan AMH preantral ve erken dönemdeki antral foliküller tarafından salgılanan TGF-beta ailesine ait bir hormondur[15]. AMH düzeyi primordial hücre rezervinin düzeyini

gösterir ve yaşın ilerlemesiyle seviyesi azalır. AMH seviyesi azalan over fonksiyonunu doğrudan ve erken dönemde gösteren güvenilir bir belirteçtir. İVF planlanan hastalarda stimölasyon sonrası elde edilecek oosit sayısı ile korelasyon gösterir, azalmış ve artmış ovaryan cevabı öngörmede değerli bir belirteçtir[16-18]. İVF sonucu canlı doğumu öngörmede tanı değeri düşüktür ve bu amaçla tedavi uygulanacak hastaların seçiminde kullanılması önerilmez[19, 20]. Benzer şekilde infertil olmayan hasta grubunda gelecekteki fertlitede potansiyelini, gebelik zamanını ve menopoz başlangıcını öngörmede faydalı bir belirteç değildir ve bu amaçla kullanılması önerilmez[20, 21].

Bu çalışmada 18-40 yaş arası infertilite nedeniyle başvuran düşük over rezervine sahip hastalarda AMH normogramı çıkarılması ve AMH değeri ile klinik gebelik oranları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

İnfertilite reprodüktif çağıdaki 35 yaş altı kadınlarda 12 ay, 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır[1]. Fekundabilite ise bir menstürel siklustaki gebelik ihtimalini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Genel populasyonda fekundabilite ilk üç ay için 0.25, takip eden dokuz ay için 0.15 olarak belirlenmiştir[22]. Düzenli şekilde korunmasız ilişkiye giren çiftlerde 12 ay sonundaki gebelik oranı farklı populasyonlarda %76-91 olarak belirtilmiştir[22-25]. Benzer şekilde infertilite prevalansı %12-18 olarak bildirilmiştir[26]. İnfertiliteye sebep olan pek çok faktör tanımlanmıştır. Bunlar temelde kadın kaynaklı, erkek kaynaklı ve açıklanamayan sebepler olarak üç kategoriye ayrılmaktadır. Kadın kaynaklı sebepler %38, erkek kaynaklı sebepler %20, açıklanamayan sebepler ise %15 olarak dağılım göstermektedir. Kadın ve erkek kaynaklı sebeplerin eşzamanlı olarak bulunduğu çiftler ise %27'lik bir paya sahiptir[27].

2.2 İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Günümüzde her altı çiftten biri infertilite nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. İnfertilite nedeniyle başvuran çiftler kadın ve erkeğe bağlı sebepler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sonucunda azospermi, bilateral tubal tıkanıklık, amenore gibi bazı sebepler kolayca saptanabilirken bazen infertiliteyi açıklayacak bir sebep bulunamamaktadır. İnfertilite sebepleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

2.2.1 Ovulatuvar Disfonksiyon

Oligoovulasyon ve anovulasyon fertilize olacak oosit bulunmaması nedeniyle infertiliteye sebep olmaktadır. Ovulatuvar disfonksiyon sebebi olacak pek çok sebep tanımlanmıştır. Bu sebepler Tablo 2.3'te gösterilmiştir. Bu sebepler Dünya Sağlık Örgütü tarafından üç ana başlık altında toplanmıştır. Bu sınıflandırma Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1

İnfertilite Nedenleri
<i>Kadın Kaynaklı Sebepler</i>
1.Over Kaynaklı Sebepler -Ovulasyon Bozuklukları(Oligomenore,Amenore) -Azalmış Over Rezervi -Ovaryan Kistler(Endometriozis)
2.Tuba Kaynaklı Sebepler -Tubal Obstrüksiyon -Tubal Cerrahi -Pelvik Adhezyon
3.Uterus Kaynaklı Sebepler -Myoma Uteri -İntrauterin Adhezyonlar -Uterin Anomaliler -Servikal Sebepler
4.İmmun Sebepler -Antifosfolipid Sendromu(AFS) -AFS ile ilişkili olmayan antikolar -Çölyak Hastalığı
5.Genetik Sebepler
<i>Erkek Kaynaklı Sebepler</i>
1.Endokrin ve Sistemik Hastalıklar -Konjenital Hastalıklar(İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm,Kombine Pituiter Hormon Eksikliği) -Edinilmiş Hastalıklar(Pituiter Tümörler,İnfiltratif Hastalıklar,Trramva,Radyasyon,Hiperprolaktinemi,vb) -Sistemik Hastalıklar(Obezite,Kronik Beslenme Yetersizliği)
2.Spermatogenezdeki Primer Testiküler Defektler -İdiopatik Disspermatogenez -Genetik Disspermatogenez(Y Kromozomu Kaynaklı,Otozomal ve X Kromozomu Kaynaklı) -Konjenital ve Gelişimsel Hastalıklar(Kleinfelter Sendromu,Kriptoorsidizm,Miyotonik Distrofi) -Edinilmiş Hastalıklar(Varikosel,Enfeksiyonlar,İlaçlar,Radyasyon,Çevresel Faktörler,Sigara)
3.Sperm Transportundaki Defektler -Epididimis Kaynaklı Bozukluklar -Vas Deferens Kaynaklı Bozukluklar -Ejekülatuar Kanal Bozuklukları
<i>Açıklanamayan Sebepler</i>

Tablo 2.2

Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması
Sınıf 1: Hipogonadotropik Hipogonadizme Bağlı Anovulasyon
Azalmış GnRH sekresyonuna veya GnRH'a azalmış yanıtı bağlı olarak azalmış FSH ve E2 konsantrasyonları ile karakterizedir.
Sınıf 2: Normogonadotropik Normoöstrojenik Anovulasyon
Normal gonadotropin ve östrojen sekresyonuna sahip kadınlardır. Fakat menstürel siklusun foliküler fazındaki FSH sekresyonu azalmıştır. Bu hasta grubu tipik olarak polikistik over hastalarını kapsar. Nadir görülen ovulasyonlara bağlı olarak oligomenore görülebilir.
Sınıf 3: Hipergonadotropik Hipoöstrojenik Anovulasyon
Primer sebebi prematür ovaryan yetmezlik ve ovaryan rezistanstır.
Hiperprolaktinematik Anovulasyon
Bu kadınlar hiperprolaktinemi nedeniyle gonadotropin ve buna bağlı olarak östrojen salgılanmasının baskılanması nedeniyle anovulatuardır. Serum gonadotropin konsantrasyonları genellikle normal olarak ölçülür.

2.2.2 Oosit Yaşlanması

Yaş özellikle kadınlarda fertilitiyi etkileyen önemli bir faktördür. Artan yaş ile birlikte oosit sayısında ve kalitesinde azalmaya bağlı olarak fekundabilite azalır. 20 haftalık bir kız fetusun overinde 6-7 milyon folikül bulunurken, bu sayı azalarak doğumda 1-2 milyona ve puberte başlangıcında yaklaşık 300.000'e geriler. 30'lu yaşların ortalarında itibaren folikül sayısı hızlı bir düşüşe geçer. Sigara, radyasyon, kemoterapi ve otoimmün hastalık gibi ek sebepler folikül kaybını hızlandırabilir. Oosit kalitesindeki yaşa bağlı düşüşün sebebinin mayoz bölünmedeki artmış ayrılma kusuru olduğu düşünülmektedir.

2.2.3 Ovaryan Kistler

Boyutu 6 cm'den küçük kistlerin fertilitide azaltma yarattığına dair yeterli veri bulunmamaktadır ve bununla birlikte bu kistler için yapılacak cerrahi müdahalenin overe vereceği zararın kistin kendisinden daha fazla olduğu belirtilmektedir[28]. Bu nedenle asemptomatik kist varlığında fertilitenin artırılması amacıyla cerrahi önerilmez.

Tablo 2.3

Ovulatuvar Disfonksiyon Sebepleri
Primer Hipotalamik-Pituiter Disfonksiyon
<ul style="list-style-type: none"> -Menarş başlangıcındaki immaturite ve perimenopozal dönem -Ağır egzersiz -Yeme bozuklukları -Stres -İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm -Hiperprolaktinemi -Laktasyonel amenore -Pituiter tümörler -Kallman sendromu -Tramva,radyasyon -Sheehan's sendromu -Boş sella sendromu -Lenfositik hipofizit(Otoimmün kaynaklı)
Diğer Sebepler
<ul style="list-style-type: none"> -Polikistik over sendromu -Hipotiroidizm ve hipertiroidizm -Hormon sentezleyen tümörler(Adrenal,ovaryan) -Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı -Cushing sendromu -Konjenital adrenal hiperplazi -Prematür ovaryan yetmezlik -Turner sendromu -Androjen duyarsızlık sendromu
İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"> -Östrojen-pregesteron kombine kontraseptifler -Progestinler -Antidepresan ve antipsikotik ilaçlar -Kortikosteroidler -Kemoterapötik ajanlar

2.2.4 Tubal Faktörler ve Pelvik Adhezyon

Tubal hastalıklar ve pelvik adhezyonlar oosit ve spermin fallop tüpündeki transportunu bozarak infertiliteye sebep olur. Tubal kaynaklı infertilitenin en sık sebebi klamidy ve gonoreenin sebep olduğu pelvik inflamatuvar hastalıktır. Diğer sebepler endometriozise, geçirilmiş pelvik cerrahilere, pelvik tüberküloza ve inflamatuvar barsak hastalığına bağlı yapışıklıklar olarak sayılabilir. Distal tubal oklüzyon hidrosalpenkse sebep olarak IVF başarısının düşmesine sebep olabilir[29-31]. Hidrosalpenks tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograt akışına sebep olarak embriyonun implante olması için gerekli çevresel koşulları bozar. Hidrosalpenks içeriğinde bulunan mikroorganizmalar, toksinler, sitokinler ve prostoglandinler endometrial reseptiviteyinin azalmasına sebep olurlar[30].

Moleküler düzeyde, hidrosalpenks sıvısı ile temas endometrial kavitede HOXA 10 transkripsiyonunun azalmasına sebep olur. HOXA 10 embriyo implantasyonunda etkili olan önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve salpenjektomi sonrası endometrial kavitedeki düzeyleri normale döner[32].

Hidrosalpenks bulunan hastalarda yapılan salpenjektomi IVF başarısını artırır[33-35].

2.2.5 Uterin Leiomyom

Leiomyom sık görülen, düz kasın monoklonal benign tümörüdür. Submukozal ve intrakaviter komponenti bulunan intramural leiomyomların düşük gebelik ve implantasyon oranlarına sebep olduğu belirtilmektedir[36]. Subseröz myomların fertilité üzerinde etkisi bulunmamaktadır. İntramural myomların fertilité üzerindeki etkisi üzerine ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır[37, 38]. Myomların fertilité üzerindeki etkisi genel olarak normal implantasyonun bozulması ile açıklanmaktadır.

2.2.6 Uterin Anomaliler

Uterin anomaliler normal implantasyonu bozarak fertilitéyi olumsuz etkiler. Uterin septum en sık görülen uterin malformasyondur. Uterin anomaliler içindeki sıklığı %35-90 arasında değişkenlik gösterir[39-41]. Uterin septum varlığı spontan abort ve preterm doğum oranlarında artış ve canlı doğum sayısında azalma ile ilişkilidir[40, 42, 43]. Uterin septumun histeroskopik rezeksiyonu gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir[44]. Benzer olumsuz sonuçlar daha düşük oranlarda bikornuat uterus için de geçerlidir[45].

İntrauterin adhezyonlar bir diğer uterin kaynaklı infertilite sebebidir. İntrauterin adhezyon bulunan hastaların yaklaşık %7-40'ında infertilite görülür[46, 47]. Sperm hareketinin blokajı ve blastokistin endometriuma implantasyonunun bozulması nedeniyle infertiliteye sebep olduğu düşünölmektedir[46, 48].

İnfertilite nedeniyle değerlendirilen hastaların %6-8'inde endometrial polip saptanmaktadır[49, 50]. Poliplerin rezeksiyonunun fertilité üzerine olumlu etki gösterdiğini belirten veriler sınırlıdır[51, 52]. Endometrial polip varlığı spontan abort ihtimalini artırmaz ve olumsuz gebelik sonuçlarına neden olmaz[53, 54].

2.2.7 Servikal Faktör

Normal şartlar altında servikal mukus siklus ortasında sperm geçişine müsaade eder. Konjenital malformasyonlar ve servikal tramvalara bağı olarak gelişen stenoz ve serviksin normal mukus üretimini bozan durumlar infertiliteye sebep olabilir.

2.2.8 Endometriozis

Endometriozis yarattığı pelvik adhezyonlara bağı olarak normal anatomiye bozarak, endometrioma formasyonu ile normal over dokusuna zarar vererek ve saldığı sitokin ve büyüme faktörleri ile ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyonu bozarak infertiliteye neden olur.

2.2.9 Antifosfolipid Sendromu(AFS)

Antifosfolipid sendromu immunolojik rejeksiyon ve plasental hasar yaparak infertiliteye sebep olabilir. Antifosfolipid antikorlarının prokoagülan etkisi ile endotel ve platelet aktivasyonu ve buna bağı olarak uteroplental tromboz ve vasküler yetmezlik yaptığı düşünülmektedir[55]. Buna ek olarak antifosfolipid antikorları trofoblardan hormon ve sinyal molekülleri salınmasına sebep olarak kompleman aktivasyonuna ve koagülasyonun tetiklenmesine sebep olabilirler[56-58].

2.2.10 AFS ile İlişkili Olmayan Antikorlar

Bazı otoimmün hastalıklara sahip kadınlarda antikorların fertilitte ve implantasyon üzerine direk etkisinden bağımsız olarak infertilite için artmış risk vardır. Myastenia gravis ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda prematür ovaryan yetmezlik görülme sıklığı artmıştır. Multipl endokrin organ kaynaklı antikorlara bağı olarak gelişen poliglandüler otoimmün yetmezlik tip 1 ve 2'nin bir parçası olarak otoimmün ooforit ve buna bağı fertilitte kaybı görülebilir.

2.2.11 Çölyak Hastalığı

Tedavi edilmeyen çölyak hastalığına sahip hastalarda infertilite, tekrarlayan düşükler ve gelişme geriliği görülme sıklığı normal populusyona göre artmıştır[59].

2.2.12 Genetik Sebepler

İnfertil çiftlerde karyotip anormallikleri (trizomi, mozaizizm, translokasyonlar) normal populusyona göre daha sık görülür. En sık görülen

anöplidiler kadınlarda 45, X (Turner sendromu) ve erkeklerde 47 XXY (Klinefelter sendromu)'dir[60].

KAL 1 (Kallmann sendromu), GnRH reseptör, FSH reseptör, LH reseptör, *FMR 1* (frajil X sendromu), *SF 1*, *DAX 1*, *LEP* (leptin), *GPR 54*, *FGFR 1*, *TUBB 8* gibi fekundite üzerine etki eden tek gen defektleri de tespit edilmiştir[61-74]. *TUBB 8* mutasyonu mikrotübül fonksiyonlarını bozarak oosit duplikasyonunu ve matürasyonunu engeller ve fertilitiyi olumsuz etkiler.

2.3 İNFERTİL ÇİFTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftler değerlendirilirken birden fazla faktörün infertilite sebebi olabileceği akılda tutulmalıdır. Çiftler mutlaka birlikte değerlendirilmelidir[75]. İnfertilitenin değerlendirilmesi ve tedavisi çiftler için stresli bir süreç olmaktadır[76]. Değerlendirme esnasında çiftlerin depresyon, öfke, anksiyete ve evlilik problemleri gibi duyu durumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.1 İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanlaması

İnfertilite değerlendirmesi için zamanlama, 12 ay süreyle düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak belirlenmiştir. 35 yaş üzeri kadınlarda, anamnez ve fizik muayenede özellik saptanan hastalarda bu süre daha erkene çekilebilir[2].

Tablo 2.4

İnfertilite Değerlendirmesinin Zamanlaması
1.12 ay düzenli ve korunmasız ilişki sonrası değerlendirilen hastalar
35 yaş altı infertilite için risk faktörü bulunmayan kadınlar
2.6 ay düzenli ve korunmasız ilişki sonrası değerlendirilen hastalar
35-40 yaş arası kadınlar
3.6 aydan önce değerlendirilecek hastalar
40 yaş üstündeki kadınlar Oligomenore/amenore olan kadınlar Kemoterapi,radyoterapi veya ileri evre endometriozis öyküsü bulunan kadınlar Bilinen ya da şüphelenilen uterin/tubal hastalığı bulunan kadınlar Erkek partnerde pelvik veya testiküler cerrahi öyküsü,erişkin çağda kabakulak,impotans,seksüel disfonksiyon,kemoterapi ve radyasyon öyküsü veya önceki partnerle olan subfertilite öyküsü

Değerlendirme için zamanlama kadın partnerin yaşına ve çifflerin anamnezlerindeki risk faktörlerine göre değişkenlik gösterir. Fekundite oosit rezervi ve kalitesinin azalmasına bağlı olarak 30 yaşından itibaren azalmaya başlar[77]. 30'lu yaşların ortalarındaki kadınların değerlendirilmesinin ve tedavi edilmesinin geciktirilmesi tedavinin başarısını önemli ölçüde düşürür. Kadın partnerin öyküsünde prematür ovaryan yetmezlik için risk faktörleri(geçirilmiş ovaryan cerrahi, sitotoksik ilaç ve pelvik radyasyon maruziyeti, otoimmün hastalıklar, sigara kullanımı, erken menopoz/prematür ovaryan yetmezlik için kuvvetli aile öyküsü), ileri evre endometriozis, bilinen veya şüphelenilen uterin ve tubal hastalık varsa değerlendirme için beklenmemelidir[7].

2.3.2 Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnez ve fizik muayene infertilite sebebinin belirlenmesi ve tanısal değerlendirme için yönlendirici olması açısından önemlidir. İnfertilite anamnezinde sorgulanması gerekenler Tablo 2.5'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5

İnfertilite Değerlendirmesi- Anamnez	
ERKEK	KADIN
-İnfertilite süresi	-İnfertilite süresi
-Önceki partnerlerle olan fertilitate öyküsü	-Şimdiki veya önceki partnerlerle olan gebelik öyküsü(ektopik gebelik ve düşükler dahil) ve sayısı
-Testiküler cerrahi ve erişkin çağda kabakulak dahil medikal ve cerrahi öykü	-Pelvik inflamatuvar
-İlaçlar	hastalık,myom,endometriozis ve servikal displazi dahil jinekolojik öykü;abdominal ve pelvik cerrahi öyküsü;RİA ve diğer kontraseptif metodların kullanım öyküsü;in utero dietilstilbestrol maruziyeti
-Kemoterapi ve radyasyon öyküsü	-Menstürel öykü(menarş yaşı,siklus uzunluğu ve düzeni),molimina ve vazomotor semptomların varlığı,dismenore
-Sigara,alkol,marijuana kullanımı;çevresel ve mesleki maruziyet	-Medikal ve cerrahi öykü
-Seksüel disfonksiyon ve impotans	- İlaçlar
-İlişki sıklığı,lubrikant kullanım öyküsü(spermler için toksik olabilir)	-Kemoterapi ve radyasyon öyküsü
-İnfertilite amacıyla geçmişte yapılan testler ve tedaviler	-Egzersiz ve beslenme öyküsü
-Ailede doğumsal defekt,infertilite ve mental retardasyon öyküsü	-Sigara,alkol,marijuana kullanımı;çevresel ve mesleki maruziyet
	-İlişki sıklığı,lubrikant kullanım öyküsü(spermler için toksik olabilir)
	-İnfertilite amacıyla geçmişte yapılan testler ve tedaviler
	-Ailede doğumsal defekt,infertilite ve mental retardasyon öyküsü

İnfertilite sebebi olabilecek faktörler fizik muayenede değerlendirilmelidir. Hastanın vücut kitle indeksi hesaplanmalı ve yağ dağılımı değerlendirilmelidir. Artmış vücut kitle indeksi fertilitede azalma ile ilişkilidir. Primer amenore ve sekonder seks karakterlerinin yokluğu hipogonadotropik hipogonadizm bulguları olarak ortaya çıkabilir. Tiroid bezindeki anormallikler, galaktore veya hiperandrojenizm bulguları(hirsutizm, akne, erkek tipi kellik, virilizasyon) endokrinopati varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Kronik pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriozis varlığında posterior cul-de-sac'ta hassasiyet ve ele gelen kitle saptanabilir. Endometrioziste uterosakral ligament, rektovajinal septum ve posterior cul-de-sac'ta ağırlı nodüller diğer bulgulara ek olarak bulunabilir.

2.3.3 Tanısal Testler

2.3.3.1 Ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesi:

Kadın kaynaklı infertilitenin en sık karşılaşılan sebebinin ovulatuvar disfonksiyon olması nedeniyle menstürel siklusun değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Her ay düzenli olarak adet gören ve molimina semptomlarının eşlik ettiği kadınlar genellikle ovulatuvar olarak kabul edilir. Siklus düzeninden emin olmayan kadınlarda laboratuvar testleri ovulasyonun dökümente edilmesi amacıyla yardımcı olabilir. Düzenli adet gören bir kadında tahmini adet tarihininden 1 hafta önce mid-luteal fazda bakılan progesteron değerinin >3 ng/dl olması ovulasyonun objektif bir göstergesi olarak kabul edilir[78].

2.3.3.2 Over rezervinin değerlendirilmesi:

Düşük over rezervi oosit sayısında, kalitesinde ve reproduktif potansiyelde azalma ile karakterize bir klinik tablodur[13]. Azalmış over rezervi tanısının doğru konulması infertilite nedeniyle başvuran çiftlerin değerlendirilmesinde önemli bir kısım teşkil etmektedir. Over rezervinin değerlendirilmesi için ideal bir test bulunmamaktadır. En doğru değerlendirme yolu testlerin kombine şekilde kullanılmasıdır. AMH düzeyi, 3.gün FSH ve E2 düzeylerine birlikte bakılması over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Klomifen sitrat challenge test(CCCT) ve antral folikül sayımı(AFC) da over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla belli koşullarda uygulanmaktadır. Bu testler IVF

siklusuna azalmış yanıtın öngörülmesinde değerli olsalar da IVF sonuçlarını öngörmeye sınırlı öneme sahiptirler.

3. gün FSH düzeyi ve CCCT: Klomifen sitrat challenge testi siklusun 3.gününde FSH ve E2 düzeylerinin ölçümü ve 100 mg klomifen sitrat oral olarak menstürel siklusun 5. Ve 9. günleri arasında 5 gün uygulanmasını takiben 10. günde FSH düzeyi ölçümünü içeren bir testtir. Normal over rezervine sahip kadınlarda gelişen foliküllerden salınan İnhibin B ve E2 etkisiyle FSH baskılanarak düşük düzeylerde ölçülür. Azalmış over rezervine sahip kadınlarda ise yetersiz folikül gelişimi ve yetersiz İnhibin B ve E2 salınımını takiben FSH artmış düzeylerde ölçülür.

Bazal 3. gün FSH ölçümü ve CCCT infertilite tedavisi sonucu klinik gebeliği öngörmeye benzer öneme sahiptir[79, 80]. Her iki test için de normal sonuçlar fertilitiyi öngörmeye önem teşkil etmezken, anormal yüksek sonuçlar(FSH >20 mIU/ml) infertilite tedavisinde azalmış başarı oranı ile ilişkilidir.

3. gün FSH ölçümü ve CCCT arasındaki benzer öngörü değeri ve kost efektif olması nedeniyle bazal FSH ölçümü sıklıkla tercih edilmektedir. FSH değeri <10 mIU/ml olan kadınlarda over rezerv değerinin yeterli olduğu düşünülürken 10-15 mIU/ml arası borderline olarak kabul edilir. FSH için üst sınır ölçüm metodu ve standardına bağlı olarak laboratuvarlar arasında 10 ila 25 mIU/ml arasında değişkenlik gösterebilir.

3. gün E2 düzeyi de ovar rezervinin değerlendirilmesi ve ovaryan cevabın öngörülmesi amacıyla kullanılmaktadır fakat güvenilirliği düşüktür[81, 82]. Bazal östradiol tek başına düşük over rezervli hastalara tanı koymak amacıyla kullanılmamalıdır. Düşük over rezervli hastalarda prematür folikül seçiliminin artması nedeniyle artmış bazal E2 düzeyleri görülmektedir. Artmış E2 düzeyi FSH salınımını baskılayarak azalmış over rezervinin bulgularını baskılayabilir. FSH ve E2 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi bu yalancı negatifliğin tanınması amacıyla faydalıdır. Bazal östradiol seviyesinin >80 pg/ml olması IVF'te yüksek siklus iptali ve düşük gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur[83].

Serum AMH düzeyi: AMH preantral ve erken dönemdeki antral foliküller tarafından salgılanan TGF-beta ailesine ait glikoprotein yapıda dimerik bir hormondur[84]. AMH 19. kromozomda yer alan gen tarafından kodlanır[85].

AMHR-1 ve AMHR-2 olmak üzere iki adet reseptörü vardır. AMH, TGF-beta ailesinin diğer üyeleri gibi tip 2 transmembran serin tirozinkinaz reseptörüne bağlanıp fosforilliyerek etki gösterir. AMH erkek fetusun oluşumu esnasında fetusa ait sertoli hücrelerinden salınarak müllerian kanalın gelişimini ve dişi yönde farklılaşmayı inhibe eder[86].

AMH düzeyi primordial folikül rezervini yansıtır ve over rezervini gösteren en değerli laboratuvar parametrelerindendir[15]. AMH düzeyi yaşa bağlı primordial folikül rezervinin azalması ile kademeli olarak düşer ve menopoza sonrası tespit edilemez[87, 88]. AMH düzeyi azalmış over rezervini erken dönemde ve doğrudan gösteren önemli bir belirteçtir. IVF planlanan hastalarda AMH düzeyi ile stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısı korelasyon gösterir ve azalmış ve artmış ovaryan yanıtı öngörmeye en kıymetli biyomarkerdir[16-18, 89]. Bununla birlikte canlı doğumu öngörmedeki tanı değeri düşüktür ve çiftlerin IVF için seçilmesi veya dışlanması amacıyla kullanılmamaktadır[19, 20]. Benzer şekilde infertil olmayan hasta grubunda gelecekteki fertilité potansiyelini, gebelik zamanını ve menopoza başlangıcını öngörmeye faydalı bir belirteç değildir ve bu amaçla kullanılması önerilmez[20, 21].

AMH için fertilité potansiyelinin azaldığı bir eşik değeri bulunmamakla birlikte anlamlı derecede düşük değerlerin IVF siklusuna yanıtta azalmış over yanıtını öngörmeye yüksek doğruluğa sahip olduğu bilinmektedir[16, 88, 90-92].

AMH değerinin yorumlanması ölçüm yöntemine bağımlıdır ve uluslararası standart bulunmamakla birlikte klinisyenlerin çalıştıkları laboratuvarların eşik değerlerini göz önünde bulundurması önerilmektedir[93-95]. Güncel rehberler için kaynaklık eden bir çalışmada:

- AMH <0,5 ng/ml değeri IVF siklusunda 3'ten az folikül elde edilmesini ve azalmış over rezervini;
- AMH <1 ng/ml değeri IVF siklusunda sınırlı sayıda folikül elde edilmesini ve bazal over rezervini;
- AMH 1-3,5 ng/ml arasındaki değerler ovaryan stimülasyona yeterli yanıtı;
- AMH >3,5 ng/ml değeri ovaryan stimülasyona artmış yanıtı ve artmış OHSS riskini öngörmek açısından anlamlı bulunmuştur[96].

Bir çalışmada AMH, hem gebelik hem de canlı doğum oranı ile yaş ve oosit kalitesinden bağımsız olarak güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur [97], ancak gebelik tahmininde başarısız bulan çalışmalar da mevcuttur [98, 99]. AMH değerinin düşük olduğu hastalarda hastaların İVF'e uygunluğunun belirlenmeyeceği ve embriyo transferi sonrasında gebeliği öngöremeyeceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. İVF için hasta grubu seçilmesinde AMH'nin yeri oldukça tartışmalıdır [100, 101]. Sonuç olarak AMH hamileliği ve canlı doğum oranlarını ön görmede yararlı olabilir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

AMH kullanımına ait dezavantaj ise over rezervini ve over yanıtını tam olarak değerlendirememesidir. AMH düzeyi erken evre antral foliküllerinin seviyesi ile ilişkilidir[102], ancak antral foliküller büyüdükçe ve FSH bağımlı hale geldikçe AMH sentezlemezler. AMH düzeyinin bu yüzden siklik olarak değişmediğini savunan çalışmalar [103-105] olsa da yakın tarihli çalışmalarda serum AMH düzeyinin erken luteal fazda erken foliküler faz ile kıyaslandığında FSH'a benzer bir patern ile daha düşük olduğu bulunmuştur [106, 107]. AMH ölçümü için kullanılan ELİSA hem uzamış sonuç verme süresi hem de yüksek maliyet nedeniyle rutin kullanıma engel teşkil etmektedir[108].

Over volümünün değerlendirilmesi ve AFC: Over rezervinin değerlendirilmesinde ultrasonografiye dayanan değerlendirme yöntemlerinin avantajı kolay uygulanabilir olmasıdır. Ovaryan stimülasyona yanıtın öngörülmesinde antral folikül sayısının over volümüne göre daha anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur fakat her iki metod da gebeliği öngörmede düşük başarı oranına sahiptir[109]. Ovaryan stimülasyona yanıtı öngörmede AMH ve antral folikül sayımını kıyaslayan çalışmalarda AMH'nin daha yüksek başarı oranına sahip olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur[89, 110-112].

2.3.3.3 Uterin ve tubal anatomisinin değerlendirilmesi:

Uterin kavite ve tubal geçişin değerlendirilmesinde ilk basamak tanı testi olarak histerosalpingografi tercih edilmektedir[113]. Histerosalpingo-kontrast sonografi tercih edilebilecek bir diğer tanı metodudur.

Tanı ile ilgili şüpheli bir durum mevcut ise yüksek tanısal doğruluk ve eş zamanlı tedavi imkânı da sağlaması nedeniyle daha invaziv yöntemler olan laparoskopi ve histeroskopi tercih edilmektedir.

Histerosalpingografi: Tubal oklüzyonun değerlendirmesi amacıyla tercih edilen standart tanı yöntemidir[114, 115]. Suda veya yağda çözünen radyopak maddenin kanül aracılığı ile serviksten verilerek endoservikal kanal, uterin kavite ve fallop tüplerinin değerlendirildiği bir metottur. Histerosalpingografi ile uterin anomaliler (septat uterus, uterus didelfis vb), intrauterin lezyonlar (polip, fibroidler, intrauterin oklüzyonlar), ayrıca hidrosalpinks içeren veya içermeyen tek taraflı veya bilateral tubal oklüzyonlar değerlendirilir. Peritubal adhezyonlar ve endometriozis gibi patolojilerin değerlendirilmesinde ise tercih edilmemektedir. HSG ile distal tubal oklüzyonlar ve proksimal oklüzyonlara oranla daha yüksek doğrulukla tespit edilmektedir[114].

Hastalarda enfeksiyon gelişme riski %0,3-3,4 olup en önemli komplikasyondur. Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü olan ve tubal patoloji tespit edilen tüm hastalara antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır[116-120].

Tanısal amaçla kullanılan histerosalpingografinin terapötik etkileri de bulunmaktadır. Tubal geçişin değerlendirilmesi amacı ile yağda çözünen kontrast madde ile HSG yapılan infertil kadınlarda, yapılmayan kadınlara kıyasla belirgin olarak artmış gebelik oranları tespit edilmiştir ve suda çözünen kontrast madde ile de benzer gebelik oranlarına rastlanmıştır[113].

Histerosalpingo-kontrast sonografi: Ekojenik kontrast bir maddenin transservikal enjeksiyonundan önce ve sonra uterus ve adnekslerin USG ile değerlendirildiği bir metoddur. Uterin kavite, myometrium, tuba uterinalar ve overlerin değerlendirildiği iyi tolere edilen, hızlı ve uygulanması kolay bir tanı yöntemidir[121]. HSG ve HyCoSy'yi karşılaştıran sistematik bir derlemede tubal oklüzyonun tanısında her iki yöntemin de benzer başarı oranlarına sahip olduğu belirtilmektedir.

Laparoskopi: İnfertilitenin değerlendirilmesinde laparoskopinin yeri tartışmalıdır. İnvaziv ve pahalı bir metod olması nedeniyle rutin uygulamadan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte tubal ve peritoneal patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Aynı seansta tedavi de uygulanacak hastalara ilk seçenek olarak uygulanması düşünülebilir.

Laparoskopi esnasında tubal geçirgenliğin değerlendirilmesi amacıyla metilen mavisi veya indigokarmen boyası kullanılmaktadır. Laparoskopi planlanan hastalara

uterin kavitenin değerlendirilmesi amacıyla aynı seansta histeroskopi de uygulanması önerilmektedir[122].

2.3.4 Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi:

Erkek infertilitesi temelde endokrin ve sistemik bozukluklar, spermatogenez bozuklukları, sperm transport bozuklukları ve idiopatik sebepler olmak üzere 4 ana gruba ayrılmaktadır. En sık görülen sebep %65-80 oranında tespit edilen spermatogenez bozukluklarıdır.

İnfertilite değerlendirmesinde hastanın ayrıntılı anamnezi alınıp fizik muayenesi yapılmalıdır. Fizik muayene ile birlikte skrotal ultrason ile değerlendirme yapılması önerilmektedir[123]. Hastanın cinsel yaşamı, çocukluk çağı hastalıkları, geçirdiği enfeksiyonlar (kabakulak), aile öyküsü, geçirdiği cerrahi operasyonlar, sistemik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, anatomik bozuklukları (hipospadias, kriptorşidizm), testis travması veya torsiyon öyküsü sorgulanmalıdır ve mutlaka semen analizi istenmelidir.

Erkek infertilitesine ait nedenlerin çok küçük bir kısmı tedavi ile normal fertiliteye ulaşabilir. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesindeki temel hedef erkek kaynaklı infertiliteye sahip çiftlerden yardımcı üreme tekniklerinden fayda görebileceklerin belirlenmesidir.

Semen analizi değerlendirilmesi: Semen analizi için normal değerler WHO tarafından belirlenmiştir ve alt limit için referans değerler 5. persantile karşılık gelen değerler olarak belirlenmiştir[124]. Semen örneği 2-7 gün cinsel perhiz sonrası alınmalıdır. Spermiyogram değerlendirmesinde sonuç normal aralıklardaysa tek test yeterlidir fakat anormal sonuç varlığında mutlaka spermiyogram tekrarlanmalıdır. İki anormal sonuç varlığında ileri androlojik değerlendirme için hasta yönlendirilmelidir[125].

Tablo 2.6

Semen Analizi Referans Değerleri	
Parametre	Referans Değer
Volüm(ml)	1.5(1.4-1.7)
Toplam sperm sayısı(10 ⁶ /ejekülat)	39(33-46)
Sperm konsantrasyonu(10 ⁶ /ml)	15(12-16)
Total motilite(progresif+nonprogresif)	40(38-42)
Progresif motilite(%)	32(31-34)
Vitalite(canlı spermatozoa, %)	58(55-63)
Morfolojisi(normal form,%)	4(3.0-4.0)
ph	>7.2
Peroksidaz pozitif lökosit(10 ⁶ /ml)	<1.0
Opsiyonel Değerler	
Parametre	Referans Değer
Antisperm Antikorları	<%50 immunobead veya MAR test
Çinko(μmol/ejekülat)	≥2.4
Fruktoz(μmol/ejekülat)	≥13
Nötral glukozidaz(mU/ejekülat)	≤20

Tablo 2.7

Semen Analizi Patolojilerinin İsimlendirilmesi	
Terminoloji	Tanım
Normospermi	Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülat
Oligospermi	Referans değerden düşük sperm konsantrasyonu
Astenospermi	Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
Teratospermi	Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
Oligoastenoteratospermi	Her üç değişkenin de bozukluğuna işaret eder
Azospermi	Ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilememesi
Kriptospermi	<1x10 ⁶ sperm/mL

2.4 DÜŞÜK OVER REZERVİ

Over rezervi overin fonksiyonel kapasitesini belirtmek için kullanılan bir terimdir ve varolan oositlerin sayısı ve kalitesini belirtmek amacıyla kullanılır[13].Düşük over rezervi genellikle, reproduktif çağda düzenli adet gören fakat aynı yaş grubundaki kadınlara göre azalmış fertilitate kapasitesine sahip veya

ovaryan stimülasyona azalmış yanıt veren kadınları tanımlamak için kullanılan bir terimdir.

Düşük over rezervi tanısı koymak için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter bulunmamaktadır. Tanı koymak için sıklıkla FSH, AMH, AFC, İnhibin B ve CCCT kullanılmaktadır[13,14]. Amerikan Ulusal Yardımcı Üreme İzlem Sistemi(NASS) konjenital, tıbbi, cerrahi veya farklı bir sebeple over volümünde azalma olan ve yaşı 40'ın üzerinde olan kadınları da düşük over rezervli olarak tanımlamaktadır[126].

Tanımlamadaki farklılıklar nedeniyle düşük over rezervi tanısından şüphelenilen hasta grubuna yaklaşımda görüş ayrılıkları ortaya çıkmaktadır. Kandan bakılan over rezerv belirteçleri ovaryan stimülasyona yanıtı öngörmeye başarılı olsalar da gebelik ve canlı doğumu öngörmeye kullanılmamaktadır[19].

2.4.1 Tanı Kriterleri

Günümüzde yaygın kullanım alanı bulan ve pek çok infertilite merkezi tarafından düşük over rezervli hasta grubunu tanımlamada kullanılan kriterler ESHRE/ASRM tarafından 2004 yılında kabul edilen Bologna kriterleri olarak adlandırılmaktadır.

Bologna Kriterleri

- İleri anne yaşı(≥ 40) veya azalmış over yanıtı için diğer risk faktörlerinin varlığı;
- Geçmişte varolan azalmış over yanıtı öyküsü(geleneksel over stimülasyon metodları ile ≤ 3 oosit elde edilmesi);
- Anormal over rezerv testleri (AFC $< 5-7$ veya AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml).

3 kriterden en az ikisinin varlığında düşük over rezervi tanısı konulmaktadır. Maksimum stimülasyon dozu ile 2 IVF siklusunu takiben yanıt alınamaması, ileri yaş ve anormal over rezerv testlerine bakılmadan düşük over rezervi tanısı konulması için yeterlidir.

Bu tanı kriterleri doğrultusunda azalmış ovaryan yanıt tanısı alan hasta grubu geniş ve heterojen bir gruba kapsamaktadır ve IVF tedavisi için hasta seçimi amacıyla kullanımı önerilmemektedir. Gebeliği ve canlı doğumu öngörmeye prognostik bir değer taşımamaktadır. Sadece hasta seçimini standardize etmek ve ilerleyen zamanlarda yeni protokollerin uygulanabileceği hasta grubunu tanımlamaya yardımcı olmak amacıyla belirlenmiştir[127].

Bir grup klinisyen ve embriyolog tarafından, IVF uygulanan hastalarda düşük prognoza sahip hasta grubunu öngörmek amacıyla kullanılan bir diğer tanı sınıflaması ise POSEİDON kriterleri olarak adlandırılmaktadır.

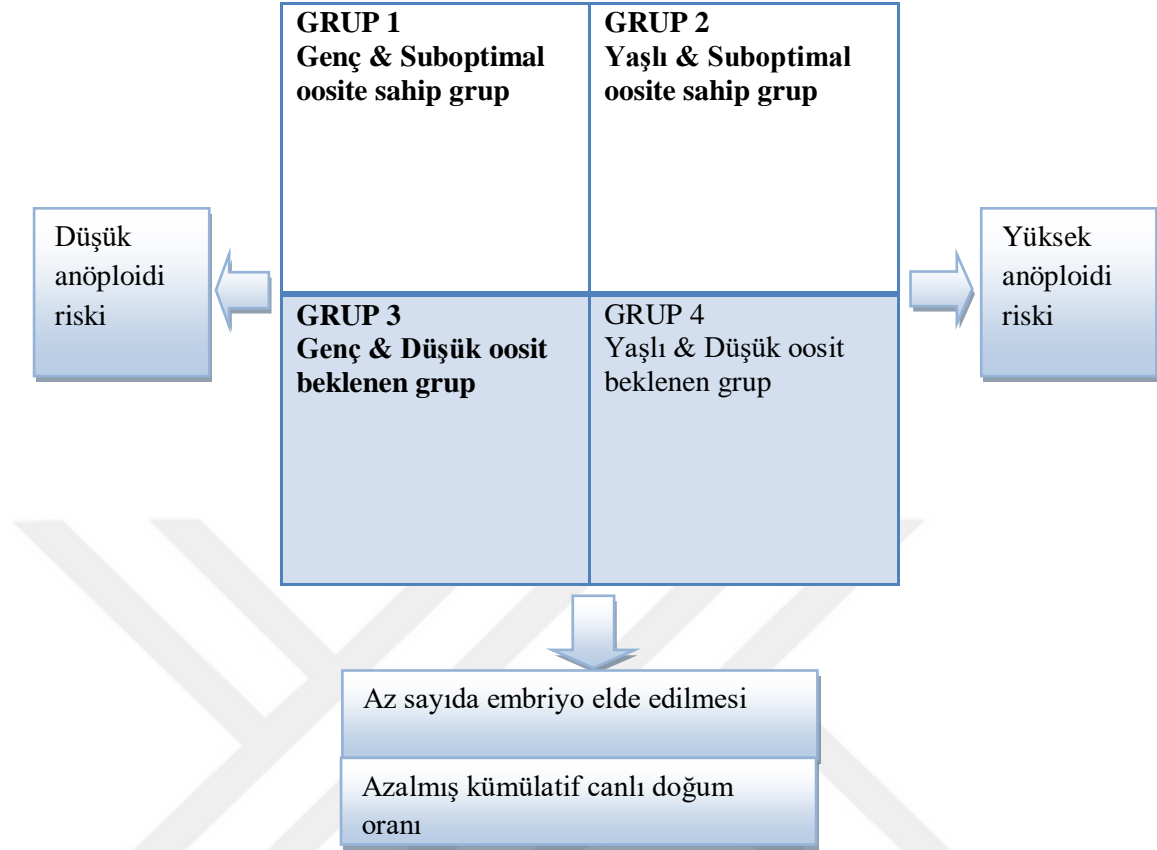
Bu sınıflamada hastalar yaş, over rezerv belirteçleri (AMH VE AFC) ve stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısına göre 4 gruba ayrılmaktadır. Grup 1 ve 3, 35 yaş altı hastalardan oluşurken grup 2 ve 4, 35 yaş ve üstü hastalardan oluşmaktadır (Tablo 2-6). Yaş için belirlenen 35 değeri anöploidinin belirgin olarak arttığı cut off değer olarak seçilmiştir. ESHRE tarafından azalmış over yanıtına sahip hastalar bu sınıflamada “düşük prognozlu” hasta grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama temelde azalmış kümülatif doğum oranı ile ilişkilidir [128].

Kümülatif doğum oranında azalma, azalmış over rezerv markerları ile birlikte artan yaşla ilişkilidir ve benzer over rezervine sahip hasta gruplarını kıyaslayan çalışmalar maternal yaşın önemine dikkat çekmektedir [129-132]. Bu sınıflamanın merkezinde, hasta yaşına göre maksimum doğum oranı elde etmek için gereken oosit sayısının belirlenmesi ve hastanın durumuna göre bireyselleştirilmiş tedavi stratejisi oluşturulması bulunmaktadır.

Şekil 2.1: POSEİDEON Kriterleri'ne göre Hasta Grupları

<u>GRUP 1</u> <35 yaş AFC \geq 5 AMH \geq 1,2 ng/ml Grup 1a: <4 oosit Grup 1b: 4-9 oosit	<u>GRUP 2</u> \geq 35 yaş AFC \geq 5 AMH \geq 1,2 ng/ml Grup 2a: <4 oosit Grup 2b: 4-9 oosit
<u>GRUP 3</u> <35 yaş AFC < 5 AMH < 1,2 ng/ml	<u>GRUP 4</u> \geq 35 yaş AFC < 5 AMH < 1,2 ng/ml

Şekil 2.2: POSEİDON Kriterleri Hasta Gruplarına göre IVF Sonuçları



POSEİDON kriterlerinin kullanımının klinisyenlere, IVF için düşük başarı şansı olan hasta grubunu belirlemede ve tedavi planını bireyselleştirmede yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu şekilde kullanılacak GnRH analogu ve gonadotropinin tipi, başlangıç dozu ve rejimi hakkında detaylı bir sınıflandırma yapılabileceği düşünülmektedir[133-137].

2.5 YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ

Günümüzde farklı nedenlere yönelik olarak çeşitli prosedürler uygulanmaktadır. En sık kullanılan yardımla üreme teknikleri intrauterin inseminasyon(IUI) ve in vitro fertilizasyondur(IVF).

IUI şiddetli seksüel disfonksiyon, servikal faktör nedenli ve açıklanamayan infertilitede en az bir tubadan geçişin olduğu bilinen hastalarda tercih edilebilecek bir yöntemdir. IVF'e oranla daha düşük gebelik oranlarına sahip olsa da daha düşük maliyetlidir. Erkekten elde edilen motil spermier işlemde geçirilip prostoglandinden zengin prostatik salgıdan ve seminal sıvıdan ayrıştırılırlar ve konsantre edilirler. Toplanan spermier normal veya indüklenen siklusta ovulsyona denk gelen dönemde kanül yardımı ile uterin kaviteye enjekte edilirler. Siklus başına başarı oranları yaşa

bağımlı olarak azalma gösterse de ortalama olarak %10-20 arasında değişmektedir[138].

IVF, uyarılmış ovaryan folikülden elde edilen oositlerin in vitro olarak döllandikten sonra, oluşan embriyoların uterin kaviteye transfer edildiği işlemdir. İşlemin basamakları yaklaşık iki haftalık bir sürede tamamlanır ve bu süreç IVF siklusu olarak adlandırılır.

Yardımla üreme tekniklerinden en sık kullanılan İVF ve ICSI yöntemleridir. Bunun dışındaki tetkikler ise gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), subzonal inseminasyon (SUZI), tubal embriyo transferi (TET), peritoneal oosit sperm transferi (POST)'dur.

Tablo 2.8

Yardımla Üreme Teknikleri
In vitro fertilizasyon
Ovaryan folikülden elde edilen oositlerin in vitro olarak döllandikten sonra, oluşan embriyoların uterin kaviteye transfer edildiği işlemdir. En sık uygulanan yardımla üreme tekniğidir. İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu(ICSI) şiddetli sperm bozukluğu olan hastalarda kullanılan özelleşmiş bir yöntemdir. sperm yumurta içine in vitro şartlarda enjekte edilerek fertilizasyon sağlanır.
İntrafallopian gamet transferi(GIFT)
Laparoskopi ile ovarian foliküllerden aspire edilen oositin sperm ile birlikte fallop tüpüne transfer edildiği yöntemdir. IVF'e göre daha invaziv bir işlemdir. kişisel ya da dini sebeplerle, laboratuvar şartlarında elde edilen embriyonu kullanılmamasını istemeyen hastalar için bir seçenek olabilir. Başarı oranları IVF ile benzerdir.
İntrafallopian zigot transferi(ZIFT)
Laparoskopi ile zigot veya embriyonun fallop tüpüne transfer edildiği yöntemdir. Laparoskopi gerektirmesi yönünden GIFT ile benzerlik gösterir. Başarı oranları IVF ile benzerdir. Transservikal embriyo transferi yapılamayan, uterin anomalisi olan ve rekürren IVF başarısızlığı olan hastalara önerilebilir.

2.5.1 İVF Endikasyonları

Fertilite sorunlarına bağlı sebepler;

- Tubal faktör (tüpler tam tıkalı ise primer tedavi IVF'tir)
- Şiddetli erkek faktör infertilite
- Düşük over rezervi (konsepsiyon zamanı kritiktir ve diğer metodların başarı şansı düşüktür)

- Daha az invaziv diğer yardımla üreme yöntemleriyle gebelik elde edilemeyen hastalar (ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis, açıklanamayan infertilite)
- Ovaryan yetmezlik (oosit donasyonnu kullanılması şartıyla)
- Uterin faktör (Ascherman sendromu gibi şiddetli ve geri dönüşümsüz hasarlarda IVF ve taşıyıcı annelik bir arada kullanılabilir)

Diğer sebepler;

- Cinsiyet seçimi (cinsiyet kromozomu geçişli hastalıkların engellenmesi amacıyla)
- Preimplantasyon genetik tanı
- Mitokondriyal hastalıklardan korunma

2.5.2 IVF Başarısını Etkileyen Faktörler

Anne yaşı: Anne yaşı, IVF başarısını etkileyen majör faktörlerden biridir. 2012 yılında taze embriyo kullanılarak ve donör oositi kullanılmadan yapılan bir çalışmada yaşa bağlı canlı doğum oranları; 35 yaş altında %40,7, 35-37 yaş arasında %31,3, 38-40 yaş arasında %22,2, 41-42 yaş arasında %11,8 ve 42 yaş üzerinde %3,9 olarak bulunmuştur[139].

Donör oositi kullanılmadan IVF uygulanması için maksimum yaş limiti tartışmalı olsa da 41-45 yaş aralığında değişmektedir[140].

Over rezervi: Erken foliküler faz FSH ve E2 serum konsantrasyonları IVF başarısını öngörmede yardımcı olarak kullanılabilir.

Artmış serum FSH konsantrasyonları IVF sonrası düşük başarı oranları ile ilişkili bulunmuştur[141]. FSH için tek ölçüm güvenilir olmamakla birlikte tekrarlayan ölçümlerde yükseklik saptanması gebelik öngörüsünde daha güvenilir bulunmuştur[142, 143]. FSH ölçümünün dezavantajı laboratuvarlar arası standardizasyon eksikliğinden kaynaklanan değerler arası farklılıktır. Farklı ölçüm yöntemleri ile değerler arasında üç kata kadar fark olabilmektedir[144]. Aşırı yüksek değerler (normal değerlerin 2 katından fazla) daha yüksek negatif prediktif değere sahiptir.

Artmış serum östradiol konsantrasyonları benzer şekilde IVF sonrası düşük başarı oranları ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada serum östradiol

konsantrasyonunun 75 pg/ml(275 pmol/ml)'nin üzerinde olduğu kadınlarda gebelik elde edilemediği bildirilmiştir[82].

Over rezervini değerlendirmede kullanılan diğer testler IVF'te azalmış over yanıtını öngörmede kullanılabilir. AMH over yanıtını öngörmede iyi bir belirteç olsa da canlı doğumu öngörmede kullanılmamaktadır[19, 81, 110, 145]. Kullanılan hiçbir testin bir diğerine üstünlüğü bulunmamaktadır. FSH ve E2 kullanımının avatajı kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli oluşudur[79].

Hidrosalpenks: Hidrosalpenks varlığı olumsuz IVF sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Hidrosalpenks bulunmayan hasta grubuyla karşılaştırıldığında canlı doğum oranının %50 azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur[146]. Hidrosalpenks bulunan hastalara salpenjektomi uygulanması sonrası gebelik oranlarında artış gözlenmektedir ve yapılması önerilmektedir[52, 147]. Salpenjektomi sonrası over rezervinde azalma olduğunu bildiren bir çalışma olsa da çalışmada yalnızca artmış gonadotropin düzeyleri tespit edilmiş olup gebelik ve canlı doğum oranları ile ilgili veri bulunmamaktadır ve klinik önemi bilinmemektedir[148]. Salpenjektomi yapılırken broad ligamente minimum hasar verecek şekilde yalnızca fallop tüpünün çıkarılması ve damarsal yapıların olabildiğince korunması önerilmektedir.

Sigara içiciliği: Sigara içiciliği IVF başarı oranlarını düşürmektedir ve tedaviye alınacak hastalara sigara bıraktırılması önerilmektedir[149, 150].

Mikrobiyota değişiklikleri: Uterin kavitenin Bacteriodes ve Laktobasil türlerinin hakimiyetinde bir mikrobiyoma sahip olduğu ve Laktobasil yokluğunun endometrial reseptivite, implantasyon, gebelik ve canlı doğumda azalmayla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Endometrial mikrobiyota ile IVF başarısı arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına ilişkin daha fazla veriye ihtiyaç olduğu belirtilmektedir[151-153].

İlmlı etkiye sahip ve etkisiz faktörler:

Leiomyom: IVF başarısı üzerine etkisi yerleşim yerine göre değişkenlik göstermektedir. Submuköz yerleşimli myomlar negatif etkili iken subseröz yerleşimli myomların herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. İntramural myomlar ile ilgili veriler net değildir. Kavite ile ilişkisi bulunmayan intramural myoma sahip hasta grubu ile myomu bulunmayan hasta grubunun karşılaştırıldığı bir metaanalizde kavite ile ilişkisi bulunmayan intramural myom varlığının klinik gebelik ve canlı doğum

oranlarını azalttığı bildirilmiştir[154]. İntramural myomların çıkarılmasının gebelik sonuçları üzerine olumlu etki gösterdiğine dair veri bulunmamaktadır[155].

Endometriozis: Asemptomatik endometriomaların IVF öncesi rezeke edilmesi tartışmalı olup optimum yaklaşım şekli ile ilgili görüş birliği bulunmamaktadır[155]. Endometriomaların cerrahi olarak çıkarılması IVF başarısını artırmamakla birlikte over rezervi üzerine olumsuz etki göstermektedir[156, 157]. Endometriozisli hastalarda IVF sonrası başarı oranları infertiliteye yol açan diğer sebeplerle benzerlik göstermektedir[158].

Gebelik geçmişi: Öyküsünde canlı doğum bulunan kadınlarda IVF başarısı artmış olmakla birlikte bir veya daha fazla düşük öyküsünün IVF başarısı üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir[159].

Obezite: Obez kadınlarda infertilite prevalansı daha yüksektir ve IVF başarısı azalmıştır. Otolog taze embriyo transferi yapılan 500.000 IVF siklusunun geriye dönük incelendiği bir çalışmada obez kadınlarda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının normal kiloya sahip kadınlara kıyasla daha az olduğu tespit edilmiştir[160].

Aspirin ve heparin kullanımı: IVF siklusunun herhangi bir döneminde aspirin ve heparin kullanımının istatistiksel olarak gebelik oranlarını artırmadığına dair metaanalizler mevcuttur[161-164].

2.5.3 IVF Tedavi Protokolleri

IVF tedavisi kontrollü over stimülasyonu, oosit toplanması, in vitro ortamda fertilizasyon ve embriyonun transferi aşamalarından oluşmaktadır.

Over stimülasyonu için pek çok tedavi rejimi kullanılmaktadır. Tedavi rejimleri kendi içinde pek çok varyasyon gösterse de temel olarak kısa ve uzun protokol olarak ikiye ayrılmaktadır.

Uzun protokol: Tedaviye GnRH agonistlerinin yaklaşık iki hafta süre ile veya down regülasyon sağlanana kadar günlük uygulanması ile başlanır. Pitüiter gonadotropinlerin inhibe edilmesi ile maksimum siklus kontrolü sağlanır. Oosit matürasyonu sağlanmadan gelişebilecek LH salgılanmasını engellemek amacıyla LH salgılanmasının baskılanması büyük önem teşkil etmektedir. Leuprolid asetat 0,5-1 mg subkütanöz uygulanması en çok tercih edilen tedavi şeklidir. Tek seferde yüksek doz tercih edilen protokoller de mevcuttur[165]. Down regülasyon serum östradiol

düzeyinin 30 pg/ml'nin altında ölçülmesi ile doğrulanabilir. Tedaviye başlamadan önce oral kontraseptif başlanıp menstürasyon zamanı belirlenerek GnRH agonistlerinin başlangıçtaki stimülasyon etkisinden kaçınılabılır.

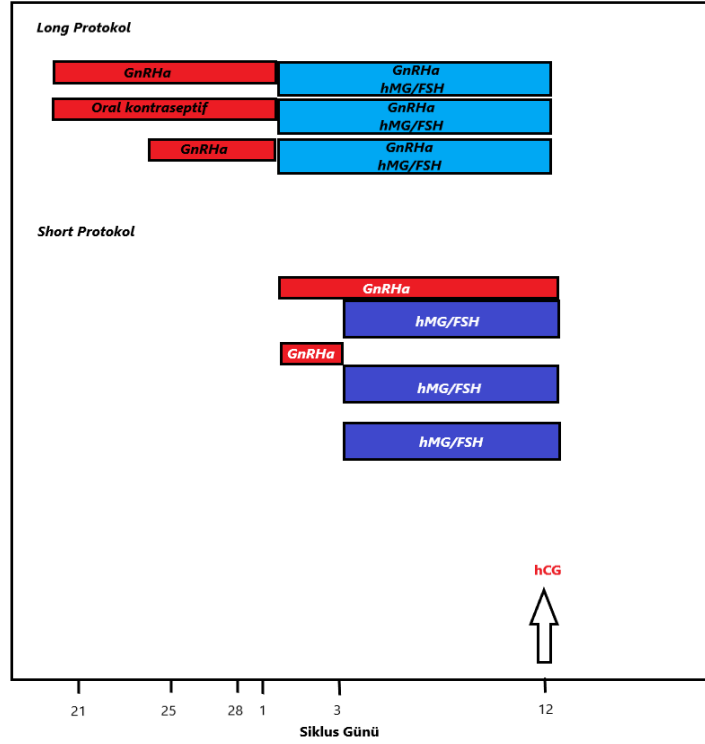
Stimülasyona hMG(veya FSH ve hMG) 225-300 IU/gün subkütanöz olarak uygulanarak başlanır. Prematür LH sekresyonunu engellemek amacıyla GnRH düşük doz olarak verilmeye devam edilir. Transvajnal USG ve serum E2 ile folikül gelişimi takip edilerek hMG dozunda düzenleme yapılabilir.

Kısa protokol: GnRH antagonistleri, agonistlere kıyasla daha kısa sürede pitiiter desensitizasyon yapmaktadır. GnRH antagonist kullanılıcaksa siklus öncesi GnRH agonist kullanılması gerekmemektedir ve bu nedenle kısa protokol olarak anılmaktadır. Stimülasyona menstürasyonun başlangıç gününde başlanmalıdır. Adet düzensizliği yaşanan hastalarda siklus öncesi oral kontraseptif başlanabilir[166]. GnRH antagonisti hCG ile ovulasyon başlatılıncaya kadar günlük olarak uygulanır. Kısa ve uzun protokolü karşılaştıran bir metaanalizde canlı doğum oranlarında farklılık saptanmamakla birlikte kısa protokolda %40 oranında daha az OHSS geliştiği bildirilmiştir[167].

Ovulasyonun tetiklenmesi: Folikül matürasyonu tamamlandığında (iki veya daha fazla >18 mm folikül bulunması ve folikül başına serum östradiol düzeyinin >200 pg/ml olması) ovulatuar kaskad başlatılabilir. Üriner ve rekombinant hCG preparatları ovulasyonun başlatılması amacıyla kullanılmaktadır. hCG kullanımı ile ilgili en önemli endişe yarattığı OHSS riskidir.

Rekombinant LH da benzer şekilde ovulasyonu başlatmak amacıyla kullanılmaktadır ve hCG'ye oranla daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir. hCG ve rekombinant LH'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her ikisi için benzer gebelik oranları bulunmasına rağmen OHSS gelişme ihtimali rekombinant LH için belirgin olarak daha az saptanmıştır[168].

Şekil 2.3: IVF Ovulasyon İndüksiyon Protokolleri Şeması



Oosit toplanması: Oosit toplanması, hCG uygulandıktan yaklaşık 36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde bir kanül yardımı ile foliküller aspire edilerek gerçekleştirilmektedir. Foliküllerin yıkanmasının elde edilen oosit sayısı ve canlı doğum oranları üzerindeki etkisi oldukça düşüktür[169].

Fertilizasyon: Toplanan oositler spermatozoalar ile birlikte kültür ortamında fertilizasyon elde etmek amacıyla bir araya getirilir. Optimum inkübasyon süresi bilinmemektedir[170]. Orta düzeyde male infertil hastalarda, fertilizasyon ihtimalini artırmak amacıyla yüksek konsantrasyonda sperm ve koruyucu solüsyonlarda preinkübasyon gibi yöntemler uygulanmaktadır.

Fertilizasyon başarısızlığı öyküsü olan hastalar ve şiddetli male faktör infertilite olan hastalarda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu(ICSI) yöntemi uygulanmaktadır[171]. Bu şekilde %70'e varan fertilizasyon oranlarına ulaşabilmektedir.

Male faktör infertilite olmayan hasta grubunda ise ICSI'nin geleneksel yöntemlere kıyasla klinik bir avantajı bulunmamaktadır[172, 173].

2.5.4 IVF Gebelik Sonuçları

IVF tedavisi uygulanan infertil çiftlerin yaklaşık %47'si gebe kalırken canlı doğum oranları %38 civarındadır[174]. İnfertilite sebebine göre başarı şansı değişkenlik gösterebilmektedir. Tedavi sonrası canlı doğum oranları ovulatuvar disfonksiyon sebepli infertil hastalarda en yüksek iken(%40) düşük over rezervli hasta grubunda en düşüktür(%15)[175].

IVF tedavisi sonucu meydana gelen gebeliklerde düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve çoğul gebelik daha sık görülmektedir.

2019 yılında Danimarka'da yapılan, yardımcı üreme tekniği ile elde edilen gebeliklerle genel popülasyonu karşılaştıran bir çalışmada, dondurulmuş embriyo transferi sonucu elde edilen gebeliklerde çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığının 2 kat arttığı bildirilmiştir. Taze embriyo transferi yapılan grupta ise herhangi bir risk artışı saptanmamıştır[176].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI

Çalışmamız 1 Ocak 2010-31 Ağustos 2019 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde düşük over rezervi tanısı ile takibi ve tedavisi yapılmış 18-40 yaş arası hastalarda etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları yardımıyla retrospektif olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veritabanından elde edildi.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızın evrenini 1 Ocak 2010-31 Ağustos 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde düşük over rezervi tanısı ile takibi ve tedavisi yapılmış 18-40 yaş arası 480 hasta oluşturmaktadır. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir tasarıma sahip olması bakımından analizleri negatif yönde etkileyebilecek hasta kaybı gibi teknik ve hatırlamaya bağlı kişisel faktörlerin etkisini sıfıra indirdi.

3.3. ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırma olmakla birlikte verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından kesitsel özelliği de bulunmaktadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait Ocak 2010-Ağustos 2019 yılı verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analiz edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili yıllar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada düşük over rezervli hasta grubunda AMH normogramının çıkarılması ve AMH düzeyinin klinik gebelik oranlarıyla ilişkisinin incelenmesiyle birlikte;

- ✓ kadın yaşı,
- ✓ bazal D3 FSH-E2 düzeyi,
- ✓ antral folikül sayısı

gibi parametrelerin de IVF tedavisi sonucu klinik gebelik ile olan ilişkisi çalışmada değerlendirildi.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmada düşük over rezervli hasta grubunda tanıda kullanılan AMH ile birlikte FSH, E2, AFS ve hasta yaşı gibi bazı parametrelerin klinik gebelik oranlarıyla ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu kapsamda;

Çalışmamıza dahil etme kriterleri:

İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde Ocak 2010-Ağustos 2019 tarihleri arasında düşük over rezervi tanısı ile IVF uygulanan 20-40 yaş arası kadın hastalar

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

- ✓ Endokrin hastalığı olan hastalar
- ✓ Geçirilmiş ovaryan veya tubal cerrahi öyküsü bulunan hastalar
- ✓ Erkek faktörü olan hastalar
- ✓ Tubal faktörü olan hastalar
- ✓ Açıklanamayan infertilite tanısı konan hastalar

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmada veri aracı olarak hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler ayıklanarak veri tabanına aktarılmış ve sonrasında “.sav”(SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada verilerin analizinde SPSS 26. (IBM) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden kategorik değişkenler arasındaki farkların tespitinde ise Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin Testi'nden yararlanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normallik testlerinden kolmogorov-simirnov ile görsel olarak ise histogram ile değerlendirildi ve normal dağılıma uyan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Student t testi, normal dağılıma uymayanlarıkinde ise Mann Whitney U ve testi kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde bağımlı değişkeni predikte eden bağımsız değişkenlerin saptanmasında ise çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Çalışmadaki bazı değişkenlerin ana çıktıyla ilişkili tanısallı kestirimlerinin saptanmasında ise ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi

3.7. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir özellik taşıması bakımından çalışmada ek bir tetkik istenmemiş ve hasta takibi yapılmamıştır. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise ilgili öğretim üyesi tarafından karşılanmıştır.

3.8. ARAŞTIRMA ÖN DENEMESİ

Çalışma kayıtlara dayalı retrospektif çalışma olması açısından ön deneme yapılmamıştır.

3.9. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ

Çalışma için T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 13.09.2019 tarih ve 1978 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Tüp Bebek Kliniği'nde 18-40 yaş arası IVF uygulaması yapılan hastalarda D3 FSH, E2, AMH ve toplam AFS değerlerinin klinik gebelik ile ilişkisinin incelendiği 480 hastada gerçekleştirilmiştir. 20-40 yaş arası düşük over rezervi tanımlı olup infertilite nedeniyle IVF uygulaması yapılan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Male faktör infertilite nedeniyle IVF uygulaması yapılan hastalar ise kontrol grubu olarak alınmıştır.

IVF tedavi protokolü olarak tüm hastalara GnRH antagonist ile short protokol uygulanmıştır.

Çalışma grubuna alınan hastaların %10'unda(n=48) ovaryan stimülasyon sonucu 18 mm üzeri folikül elde edilememiş,%13,5'inde(n=65) OPU sonucu oosit elde edilememiş ve %5,2'sinde(n=25) fertilizasyon aşamasındaki başarısızlık nedeniyle embriyo transferi gerçekleştirilememiştir. Hastaların %71,2'sinde(n=342) ise embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Hastaların %17,3'ünde(n=83) klinik gebelik meydana gelirken %82,7'sinde(n=397) gebelik elde edilememiştir.

	Hasta sayısı	%
Gebe(+)	83	17,3
Gebe(-)	397	82,7
Opu negatif	65	13,5
Oosit yok	48	10
Tranfer iptal	25	5,2
Transfer yapılan	342	71,2
Toplam	480	100

Kontrol grubuna alınan hastalar ise %17,3'ünde(n=18) klinik gebelik elde edilirken %82,7'sinde(n=86) gebelik elde edilememiştir.

Tablo 4.2 Kontrol Grubu Kategorik Veriler		
	Hasta sayısı	%
Gebe(+)	36	17,3
Gebe(-)	172	82,7
Toplam	208	100

Tablo 4.3 Çalışma ve Kontrol Grubu Tanımlayıcı Veriler				
	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Min-Max	Ort.±s.s./n-%	Min-Max	Ort.±s.s./n-%
Yaş	22 - 40	34.4 ± 4.2	23 - 40	31.4 ± 4.7
AMH	0.01 - 1.1	0.51 ± 0.33	1.12 - 17.24	4.1 ± 2.9
AFC	1 - 8	3.5 ± 1.5	7 - 19	11.7 ± 2.4
FSH	0.38 - 74	13.5 ± 9.4	3.25 - 12.1	7.2 ± 1.8
E2	11 - 288	69 ± 30.3	17 - 82	41 ± 12.6
Hasta sayısı	480		208	

Çalışma grubuna alınan hastalarımızın yaş için ortalama değeri 34.4, AMH için ortalama değeri 0.51, AFC için ortalama değeri 3.5, FSH için ortalama değeri 13.5 ve E2 için ortalama değeri 69 olarak bulundu.

Tablo 4.4 IVF Sonucu Gebe Kalma Durumuna Göre Verilerin Karşılaştırılması

	Çalışma Grubu		<i>p</i>	Kontrol Grubu		<i>p</i>
	Ort.±s.s./n-%			Ort.±s.s./n-%		
	Gebelik(-)	Gebelik(+)		Gebelik(-)	Gebelik(+)	
Yaş	34.3 ± 4.1	34.7 ± 4.6	0.158	31.3 ± 4.5	31.6 ± 5.3	0.773
AMH	0.51 ± 0.33	0.50 ± 0.33	0.947	3.63 ± 2.09	6.56 ± 4.44	0.001
AFC	3.4 ± 1.5	3.9 ± 1.4	0.009	11.5 ± 2.5	12.8 ± 2.2	0.024
FSH	13.8 ± 10	12.1 ± 5.1	0.784	7.1 ± 1.9	7.8 ± 1.5	0.060
E2	69.7 ± 29.3	62.3 ± 35	0.163	42.4 ± 12.9	35.6 ± 11.5	0.048

Mann-whitney u test

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastalarda IVF sonucu gebe kalma durumuna göre yaş, AMH, FSH, E2 ve toplam AFS parametrelerinin karşılaştırılması yapıldı. Çalışma grubunda IVF sonucu klinik gebelik ile toplam AFS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$). AMH, FSH, E2 ve yaş ile IVF sonucu klinik gebelik arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ise IVF sonucu gebe kalma durumuna göre AMH,E2 ve toplam AFS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$). Yaş ve FSH ile IVF sonucu klinik gebelik arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). (Tablo 4.4).

Tablo 4.5 Gebelik Oranlarının AMH, FSH ve AFC için Çeyrek Dilimlerde Karşılaştırması

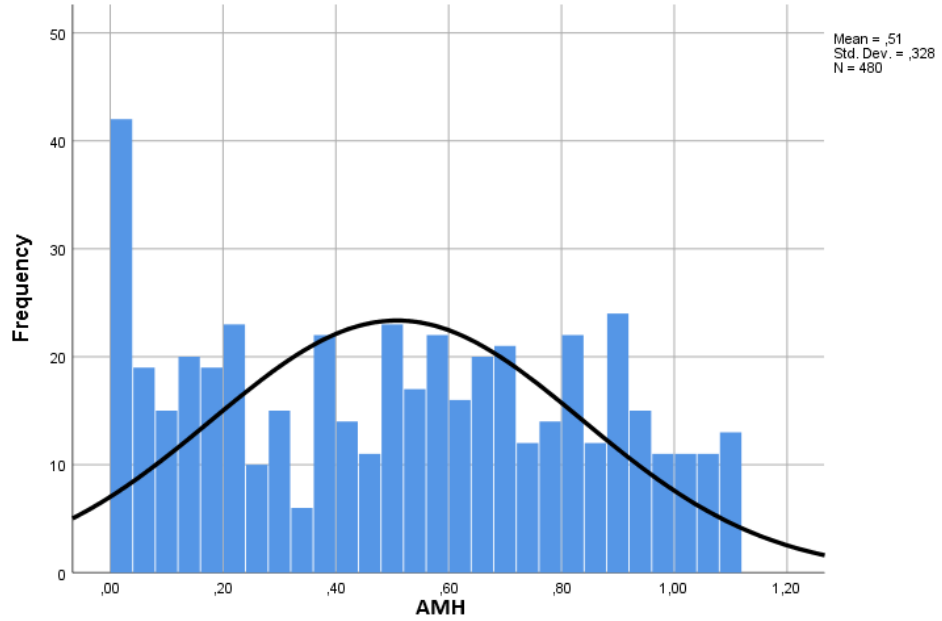
	<25		25-75		>75		<i>p</i>
	Değer	Gebelik yüzdesi	Değer	Gebelik yüzdesi	Değer	Gebelik yüzdesi	
AMH (ng/ml)	<0.20	% 17.6 (n=22)	0.2-0.79	%17.8 (n=43)	>0.79	% 15.1 (n=18)	χ^2 0,760
FSH (mIU/ml)	<8.3	%16.2 (n=19)	8.3-14.6	%20.4 (n=49)	>14.6	% 12.2 (n=15)	χ^2 0,138
AFC (sayı)	<2	%3.8 (n=2)	2-5	%18.2 (n=70)	>5	%24 (n=11)	χ^2 0,015

Ki-kare test

AMH, FSH ve AFC için hasta grupları %25'lik dilimlere bölünerek incelendi. AMH için <%25'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %17,6(n=22) iken >%75'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %15,1(n=18) olarak bulundu. FSH için <%25'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %16,2(n=19) iken >%75'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %12,2(n=15) olarak bulundu. AFC için <%25'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %3,8(n=2) iken >%75'lik dilimde bulunan hastalarda gebelik oranı %24(n=11) olarak bulundu. AMH, FSH ve AFC için gebelik oranları <%25, 25-75 ve >%75 olarak üç grupta karşılaştırıldığında AMH(p=0,760) ve FSH(p=0,138) için anlamlı bulunmazken AFC(p=0,015) anlamlı olarak bulundu.

Düşük over rezervli hasta grubunda hastaların serum AMH düzeylerinin dağılımına bakıldığında normal dağılıma uymadığı görülmektedir. Elde edilen histogram şekil 4.1'de görülmektedir.

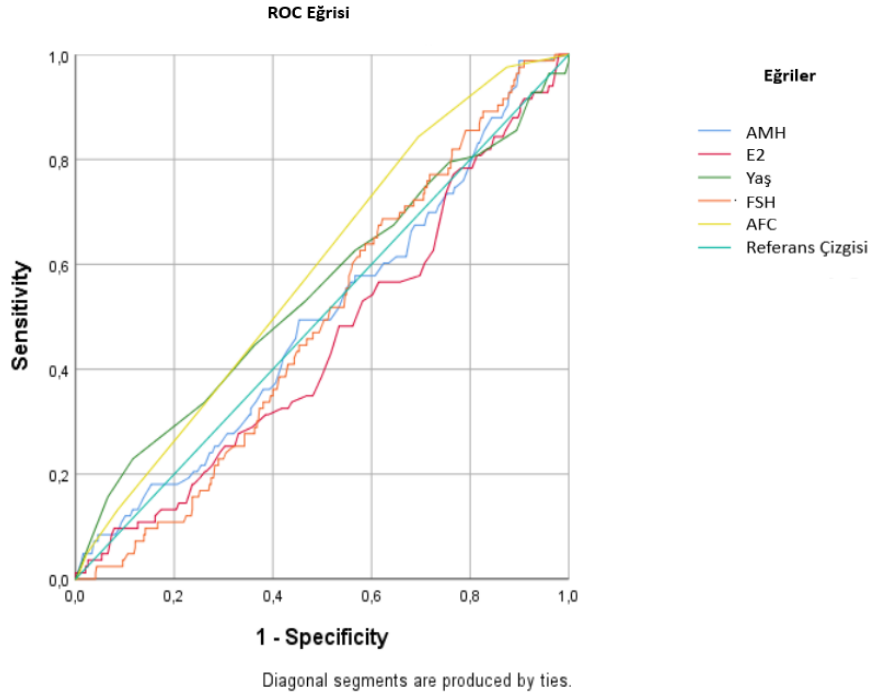
Şekil 4.1: Çalışma Grubu AMH Histogramı



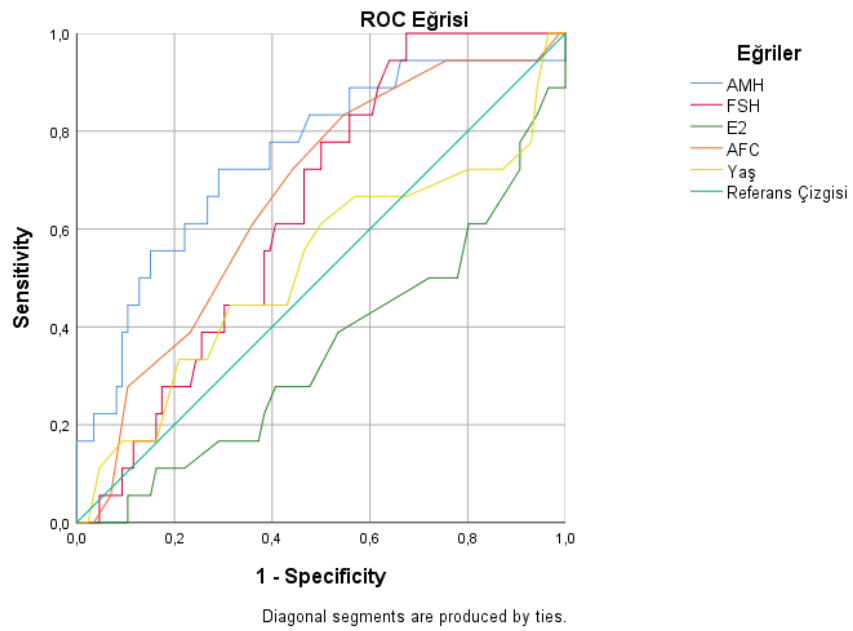
IVF tedavisinde gebe kalma durumuna göre toplam AFS, yaş grupları ve bazal D3 FSH,AMH ve E2 düzeyleri ROC analizi ile tanısal olarak incelendi

(sensitivite, spesifisite, eğri altında kalan alan) ancak bu değişkenlerin gebe kalanlarla gebe kalmayanları ayırt etmedeki tanısal kapasitesi yeterli bulunmadı (AUC<0,70).

Şekil 4.2: Çalışma grubu AMH, FSH, AFC, E2 ve yaş için ROC eğrileri



Şekil 4.3: Kontrol grubu AMH, FSH, AFC, E2 ve yaş için ROC eğrileri



5.TARTIŞMA

Çalışmamız İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Uygulamaları Kliniği'nde düşük over rezervi tanısı ile takip edilip infertilite nedeniyle IVF tedavisi uygulanan 480 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olup, AMH histogramı çıkarılmış ve over rezerv markerlarının klinik gebelik öngörüsü ile ilişkisi incelenmiştir.

Düşük over rezervli hastalar infertilite tedavisinde başarı oranı en düşük hasta grubunu oluşturmaktadır. Hastaların seçimi ve tedavi sonrası gebelik şansının öngörülebilmesi bu hasta grubuna yaklaşımda ve aileyi bilgilendirmede önemli bir yere sahiptir. IVF çiftlerin her ikisinin de sürece dahil olduğu ve ailelerin gebelik umudunun yüksek olduğu bir tedavi yaklaşımıdır. Çiftlerle tedavi öncesinde gebelik ihtimali hakkında konuşulup bu yıpratıcı süreç sonunda elde edecekleri gebelik ihtimali hakkında bilgilendirme yapmak hem aile hem de tedavi veren hekim için oldukça önemlidir. Bu amaçla gebelik öngörüsü için hastaya ait demografik veriler ve laboratuvar parametreleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonunda kadına ait ileri yaş dışında gebelik öngörüsünde güvenle kullanılacak bir parametre bulunamamıştır. Bununla birlikte değerlendirilen parametrelerden muayene bulgusu olarak elde edilen veriler değerlendiren hekime, laboratuvar sonucu olarak elde edilen veriler ise ölçüm yöntemi, saklanma koşulları ve çalışılan cihaza göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar her ne kadar evrensel olarak kullanılacak değerler belirlemeyi amaçlasa da teknik şartlardan ötürü mümkün olamamaktadır. Bu nedenle IVF tedavisi sunan her kliniğin kendi eşik değerlerini bilmesi ve bu bilgiler ışığında tedavi planını kurgulaması tedavi başarısının olumlu yönde ilerlemesi açısından önem teşkil etmektedir. Biz de bu amaçla bu zor hasta grubuna yaklaşımda klinikte kullanılacak ve güncel literatüre de katkıda bulunabilecek bir çalışma gerçekleştirdik.

AMH ve AFC kliniğimizde IVF yapılacak tüm hastalara bakılmaktadır ve her iki testin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur. AMH için teknik zorluklar mevcut olup saklanma koşulları, çalışılan cihaz ve çalışma yöntemi testin sonucu üzerine doğrudan etki etmektedir[177, 178]. Benzer şekilde AFC ise değerlendirmeyi yapan hekim ve değerlendirilen cihazın kalitesine göre değişkenlik göstermektedir[177]. Bu nedenle kliniklerin evrensel değerler ile kendi verilerini kıyaslaması ve klinik yaklaşımda her ikisini de göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Çalışmamızda IVF tedavisi ile hastaların %10'unda(n=48) ovaryan stimülasyon sonucu 18 mm üzeri folikül elde edilememiş, %13,5'inde(n=65) OPU sonucu oosit elde edilememiş ve %5,2'sinde(n=25) fertilizasyon aşamasındaki başarısızlık nedeniyle embriyo transferi gerçekleştirilememiştir. Hastaların %71,2'sinde(n=342) ise embriyo transferi gerçekleştirilmiştir. Hastaların %17,3'ünde(n=83) klinik gebelik meydana gelirken %82,7'sinde(n=397) gebelik elde edilememiştir.

Düşük over rezervli hasta grubunda daha önce yapılan çalışmalarda IVF sonucu klinik gebelik oranı %15 olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki gebelik oranı(%17,3) da mevcut verilerle uyumlu olarak izlenmiştir[175].

Over rezervini değerlendirmek için kullanılan parametrelerden AMH, FSH, E2 ve AFC'nin birbirlerine üstünlüğü olmamakla birlikte belli durumlarda birbirlerine üstünlüklerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kontrollü ovaryan stimülasyona yanıt ve elde edilecek oosit sayısını öngörmeye AMH'nin diğer over rezerv testlerine kıyasla üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[89, 110-112].

Gebelik ve canlı doğum öngörüsü için over rezerv belirteçlerinin kullanımı üzerine pek çok çalışma mevcuttur. İliodromiti ve ark.'nın 2014 yılında yayınladığı metaanalizde IVF tedavisi sonrası canlı doğumu öngörmeye AMH'nin prediktivitesi araştırılmış ve prediktif değeri düşük bulunmuştur[19]. Benzer şekilde Broer ve ark.'nın 2009 yılında AMH ve AFC'yi karşılaştırdıkları metaanalizde AMH ve AFC düşük over rezervli hasta grubunu belirlemede benzer klinik değere sahip bulunmuş fakat her ikisinin de gebelik öngörüsü için düşük prediktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir[179]. Broer ve ark.'nın 2013 yılında AMH, AFC ve maternal yaşın, over rezervini değerlendirme ve IVF sonrası klinik gebeliği öngörmedeki yerini araştırdıkları metaanalizde yaştan bağımsız olarak AMH ve AFC'nin over rezervini değerlendirmede klinik öneme sahip olduğunu, gebelik öngörüsünde ise yalnızca maternal yaşın klinik öneme sahip olduğu, AFC ve AMH'nin prediktif değerinin bulunmadığını belirtmişlerdir[145].

Bizim çalışmamızda yaş ve over rezerv belirteçlerinin düşük over rezervli hasta grubunda IVF sonrası klinik gebelik öngörüsündeki yeri araştırılmış olup, klinik için düşük over rezervine sahip hasta grubuna yaklaşımda yardımcı olacak eşik değerlerin saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla düşük over rezervi tanısıyla IVF

tedavisi uygulanan 480 hastanın yaş, AMH, AFC, FSH ve E2 parametreleri gebe ve gebe olmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yaş, AMH, FSH ve E2'nin gebelik öngörüsündeki yeri anlamlı bulunmazken AFC istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,009$) fakat tanısal değer taşımamaktadır($AUC<0.70$). Çalışmamızda yaşın gebelik öngörüsündeki klinik öneminin diğer çalışmalara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük çıkmasının sebebinin 40 yaş üstü kadınların çalışmaya alınmaması olduğu düşünülmektedir. Jayaprakasan ve ark.'nın AFC'nin IVF sonrası canlı doğumu öngörmedeki yerini inceledikleri çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde AFC'yi gebelik ve canlı doğum öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar ve antral folikül sayısının 4'ün altında olduğu kadınlarda canlı gebelik tespit edilmediğini bildirmişlerdir[180].

Çalışma grubu AFC, AMH ve FSH için %25'lik dilimlere bölünerek incelendiğinde AMH ve FSH için gebelik ortalamalarının gruplar arasında benzerlik gösterdiği ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. AFC için ise <%25'lik dilimdeki($AFC<2$) 52 hastanın sadece%3,8'inde($n=2$) klinik gebelik tespit edilmiş olup >%75'lik dilimde($AFC>5$) bu oran %24 ($n=11$) olarak bulunmuştur. Çalışma bu yönüyle benzer çalışmalardan ayrılmaktadır[181].

SONUÇ

Çalışmamız infertilite nedeniyle başvurup Bologna kriterlerince düşük over rezervi tanısı alan 480 hasta ve kontrol grubunda 208 infertil hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. Buna göre;

- 1) Araştırmamızda olguların yaş aralığı 22-40 arasında değişmekte olup ortalama değer 34.4 ± 4.2 olarak bulunmuştur.
- 2) IVF sonucu klinik gebelik ile yaş, AMH, FSH ve E2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- 3) IVF sonucu klinik gebelik izlenen hasta grubunda AFC, gebe olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır ($p=0,009$).
- 4) Çalışma grubu %25'lik dilimlere bölünerek incelendiğinde, gruplar arasında AMH ve FSH için gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken AFC için anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0,015$).
- 5) Araştırmada IVF tedavisinde gebelik olma durumuna göre yaş, AFC, FSH, AMH ve E2 ROC analizi ile tanısal olarak incelenmiş ancak bu değişkenlerin gebelerle gebe olmayanları ayırt etmedeki tanısal kapasitesi yeterli bulunmamıştır ($AUC < 0,70$).

KAYNAKLAR

1. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:S60.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril* 2014; 101:633.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol* 2014; 123:719. Reaffirmed 2018.
4. Jones KT. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update* 2008; 14:143.
5. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342.
6. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62:324.
7. de Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349:787.
8. Balasubramanian R, Dwyer A, Seminara SB, et al. Human GnRH deficiency: a unique disease model to unravel the ontogeny of GnRH neurons. *Neuroendocrinology* 2010; 92:81.
9. WHO Technical Report Series. Recent Advances in Medically Assisted Conception Number 820, 1992, pp 1-111
10. Casadei L, Puca F, Privitera L, et al. Inherited thrombophilia in infertile women: implication in unexplained infertility. *Fertil Steril* 2010; 94:755.
11. Coulam CB, Jeyendran RS. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2009; 91:1516.
12. Steinvil A, Raz R, Berliner S, et al. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost* 2012; 108:1192.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e9.
14. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder--a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32:1709.
15. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20:370.

16. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
17. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92:1586.
18. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17:46.
19. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, et al. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014; 20:560.
20. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA* 2017; 318:1367.
21. ACOG Committee Opinion No. 773: The Use of Antimüllerian Hormone in Women Not Seeking Fertility Care. *Obstet Gynecol* 2019; 133:e274.
22. GUTTMACHER AF. Factors affecting normal expectancy of conception. *J Am Med Assoc* 1956; 161:855.
23. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65:503.
24. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18:1959.
25. Slama R, Hansen OK, Ducot B, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod* 2012; 27:1489.
26. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 2013; 99:1324.
27. World Health Organization. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl* 1987; 7(Suppl):1.
28. Legendre G, Catala L, Morinière C, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril* 2014; 101:608.
29. Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17:1141.
30. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12:1393.
31. Ng EH, Ajonuma LC, Lau EY, et al. Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Hum Reprod* 2000; 15:772.
32. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, et al. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2007; 87:367.

33. Dechaud H. Hydrosalpinx and ART: hydrosalpinges suitable for salpingectomy before IVF. *Hum Reprod* 2000; 15:2464.
34. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002125.
35. Bildirici I, Bukulmez O, Ensari A, et al. A prospective evaluation of the effect of salpingectomy on endometrial receptivity in cases of women with communicating hydrosalpinges. *Hum Reprod* 2001; 16:2422.
36. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:483.
37. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:357.
38. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91:1215.
39. Simón C, Martínez L, Pardo F, et al. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril* 1991; 56:1192.
40. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001; 7:161.
41. Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH, et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD008576.
42. Ludmir J, Samuels P, Brooks S, Mennuti MT. Pregnancy outcome of patients with uncorrected uterine anomalies managed in a high-risk obstetric setting. *Obstet Gynecol* 1990; 75:906.
43. Heinonen PK. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil Steril* 2006; 85:700.
44. Fedele L, Bianchi S. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22:473.
45. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29:665.
46. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol* 2010; 17:555.
47. Hanstede MM, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013. *Fertil Steril* 2015; 104:1561.
48. Yu D, Li TC, Xia E, et al. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89:715.

49. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2010; 25:1959.
50. Karayalcin R, Ozcan S, Moraloglu O, et al. Results of 2500 office-based diagnostic hysteroscopies before IVF. *Reprod Biomed Online* 2010; 20:689.
51. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005; 20:1632.
52. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009461.
53. Cogendez E, Dolgun ZN, Sanverdi I, et al. Post-abortion hysteroscopy: a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156:101.
54. Souza CA, Schmitz C, Genro VK, et al. Office hysteroscopy study in consecutive miscarriage patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2011; 57:397.
55. Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002; 195:211.
56. Samarkos M, Mylona E, Kapsimali V. The role of complement in the antiphospholipid syndrome: a novel mechanism for pregnancy morbidity. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:66.
57. Breen KA, Seed P, Parmar K, et al. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid antibodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2012; 107:423.
58. Salmon JE, Girardi G. The role of complement in the antiphospholipid syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 2004; 7:133.
59. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 2014; 20:582.
60. Clementini E, Palka C, Iezzi I, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005; 20:437.
61. Christensen RB, Matsumoto AM, Bremner WJ. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann syndrome). *Endocrinologist* 1992; 2:332.
62. de Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997; 337:1597.
63. Layman LC, Cohen DP, Jin M, et al. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Genet* 1998; 18:14.

64. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995; 82:959.
65. Phillip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998; 338:1729.
66. Toledo SP, Brunner HG, Kraaij R, et al. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3850.
67. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: a multicenter study. *Am J Med Genet* 1994; 51:400.
68. Achermann JC, Meeks JJ, Jameson JL. Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185:17.
69. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903.
70. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392:398.
71. de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:10972.
72. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349:1614.
73. Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:463.
74. Feng R, Sang Q, Kuang Y, et al. Mutations in TUBB8 and Human Oocyte Meiotic Arrest. *N Engl J Med* 2016; 374:223.
75. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98:302.
76. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21:293.
77. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. *N Engl J Med* 1982; 306:404.
78. 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; 288:7.

79. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82:180.
80. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006; 86:807.
81. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685.
82. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64:991.
83. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, et al. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64:1136.
84. Panchal S, Nagori C. Comparison of anti-mullerian hormone and antral follicle count for assessment of ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(3):274-8.
85. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell.* 1986;45(5):685-98
86. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61095
87. 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.
88. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77:357.
89. Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, et al. The value of anti-Mullerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. *Hum Reprod* 2012; 27:1829.
90. Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 96:1808.
91. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23:1359.
92. Weghofer A, Dietrich W, Barad DH, Gleicher N. Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Mullerian hormone levels. *Hum Reprod* 2011; 26:1905.

93. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014; 101:523.
94. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod* 2012; 27:3085.
95. Su HI, Sammel MD, Homer MV, et al. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil Steril* 2014; 101:1766.
96. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertil Steril* 2013; 99:1825.
97. van Disseldorp J, Eijkemans MJ, Klinkert ER, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJ. Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(4):455-63.
98. Kedem A, Haas J, Geva LL, Yerushalmi G, Gilboa Y, Kanety H, 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.
99. 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.
100. Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharya S, Johnson NP. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(5):717-34.
101. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3065-71.
102. Amer SA, Mahran A, Abdelmaged A, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW. The influence of circulating anti-Mullerian hormone on ovarian responsiveness to ovulation induction with gonadotrophins in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:115.
103. A. LM. How much does AMH really vary in normal women? . *Int J Endocrinol*. 2013.
104. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4057-63.
105. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle:

- a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1837-40.
106. Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown SJ, Matson PL. Variation in antimüllerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1791-7.
 107. 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(2):747-50.
 108. Gassner D, Jung R. First fully automated immunoassay for anti-Müllerian hormone. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(8):1143-52.
 109. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, et al. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87:764.
 110. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, et al. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013; 99:1644.
 111. Andersen AN, Witjes H, Gordon K, et al. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod* 2011; 26:3413.
 112. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015; 103:923.
 113. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD003718.
 114. Swart P, Mol BW, van der Veen F, et al. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995; 64:486.
 115. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, et al. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG* 2004; 111:1313.
 116. GOLDBERGER MA, MARSHAK R, DAVIDS A. Hysterography and hysterosalpingography. An evaluation of 2,500 cases. *N Y State J Med* 1950; 50:2697.
 117. Stumpf PG, March CM. Febrile morbidity following hysterosalpingography: identification of risk factors and recommendations for prophylaxis. *Fertil Steril* 1980; 33:487.

118. Pittaway DE, Winfield AC, Maxson W, et al. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography: efficacy of doxycycline prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:623.
119. Møller BR, Allen J, Toft B, et al. Pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography associated with *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:1181.
120. Meadsday B. An analysis of the complications of hysterosalpingography. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* 1960; 67:663.
121. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil Steril* 2011; 95:2171.
122. Perquin DA, Dörr PJ, de Craen AJ, Helmerhorst FM. Routine use of hysterosalpingography prior to laparoscopy in the fertility workup: a multicentre randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21:1227.
123. Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Human Reprod Update*, 2015. 21: 56.
124. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16:231.
125. A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), Z. Kopa, C. Krausz, S. Minhas, H. Tournaye. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
126. www.cdc.gov/art/reports/2014/fertility-clinic.html (Accessed on March 28, 2017).
127. A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, L. Gianaroli, on behalf of the 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, *Human Reproduction*, Volume 26, Issue 7, July 2011, Pages 1616–1624.
128. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertil Steril*. (2017) 108:393–406.
129. McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of *in vitro* fertilisation: population based study of linked cycle data from 113,873 women. *BMJ*. (2016) 355:i5735.
130. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400,135 treatment cycles. *Hum Reprod*. (2011) 26:1768–74.

131. De Geyter C, Fehr P, Moffat R, Gruber IM, von Wolff M. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: outcomes, key trends and recommendations for improved practice. *Swiss Med Wkly.* (2015) 145:w14087.
132. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, Pellicer A, Santos-Ribeiro S, Tournaye H, et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil Steril.* (2018) 110:661–70.e1.
133. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Andersen CY, Bosch E, Bühler K, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril.* (2018) 109:644–64.
134. Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* (2018) 16:20.
135. Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* (2010) 8:112.
136. Alviggi, C, Mollo A, Clarizia R, De Placido G. Exploiting LH in ovarian stimulation 2006 *Reprod BioMed Online.* (2006) 12:221–33
137. Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, Esteves SC, Humaidan P. Management strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. *Front Endocrinol.* (2019) 10:614.
138. Schorsch M, Gomez R, Hahn T, Hoelscher-Obermaier J, Seufert R, Skala C. Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(8):808–811.
139. Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Summary Report 2012
https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID=0 (Accessed on August 24, 2015).
140. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril* 2005; 84:435.
141. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55:784.

142. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, et al. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1996; 65:1238.
143. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, et al. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83:37.
144. Taylor AE, Khoury RH, Crowley WF Jr. A comparison of 13 different immunometric assay kits for gonadotropins: implications for clinical investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:240.
145. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013; 19:26.
146. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492.
147. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; 90:S66.
148. Fan M, Ma L. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; 106:322.
149. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update* 2005; 11:43.
150. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, et al. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010; 93:89.
151. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:684.
152. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4:e1602.
153. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:611.e1.
154. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010; 25:418.
155. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2006; 107:183.

156. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92:75.
157. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD008571.
158. Barbosa MA, Teixeira DM, Navarro PA, et al. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:261.
159. Baker VL, Luke B, Brown MB, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2010; 94:1410.
160. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, et al. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2016; 106:1742.
161. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, et al. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Hum Reprod Update* 2011; 17:501.
162. Siristatidis CS, Dodd SR, Drakeley AJ. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD004832.
163. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012; 10:2075.
164. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015; 103:33.
165. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, et al. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD002808.
166. Griesinger G, Venetis CA, Marx T, et al. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90:1055.
167. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD001750.
168. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2607.

169. Georgiou EX, Melo P, Brown J, Granne IE. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:CD004634.
170. Huang Z, Li J, Wang L, et al. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009391.
171. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340:17.
172. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, et al. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357:2075.
173. van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD001301.
174. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018; 33:1586.
175. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources. <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm> (Accessed on August 24, 2015).
176. Hargreave M, Jensen A, Hansen MK, et al. Association Between Fertility Treatment and Cancer Risk in Children. *JAMA* 2019; 322:2203.
177. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. Technical and performance characteristics of anti-Mullerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):698-710.
178. 131. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. The measurement of anti-Mullerian hormone: a critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):723-32.
179. Broer, Simone L. et al. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility*, Volume 91, Issue 3, 705 – 714.
180. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012;98(3):657-63.
181. Ali G. Zebitay, Orkun Cetin, Fatma F. Verit, Seda Keskin, M. Nafi Sakar, Sercin Karahuseyinoglu, Gulsah Ilhan & Sezai Sahmay (2017): The

role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy, Journal of Obstetrics and Gynaecology.



8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Görkem ARICA

Doğum tarihi: 04.09.1990

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta adresi: gorkemarica@gmail.com

Telefon: 0506 515 10 98

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2013

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Yok

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz: Etlik Zübeyde Hanım

Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa,

alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok