



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE
OLGULARINDA İLK İVF-ET SİKLUSUNDAKİ
GEBELİK SONUCUNU ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN VE EŞİK
DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Azize Cemre ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE
OLGULARINDA İLK İVF-ET SİKLUSUNDAKİ
GEBELİK SONUCUNU ETKİLEYEN
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN VE EŞİK
DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Azize Cemre ÖZTÜRK

Prof. Dr. Berna DİLBAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Tüm asistanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübesiyle her konuda desteğini gördüğüm, tüm sorularımın cevabını bulduğum, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. Berna DİLBAZ'a;

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yol gösteren Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a;

Zorluklarla başa çıkma eğitimimin koçu ağabeyim Doç. Dr. Vakkas KORKMAZ'a,

Asistanlık eğitimimi eksiksiz tamamlamamı sağlayan, eşsiz bilgi ve becerilerini önümüze sererek ufukumuzu açan klinik şeflerime, hocalarıma;

Tez çalışmamda, asistanlık hayatımda, her daim desteğini gördüğüm, gece-gündüz yanımda olan ablalarım Op. Dr. Oya ALDEMİR, Op. Dr. Özge Yücel ÇELİK, Op. Dr. Ayşe KELEŞ'e;

Akıl hocam, canım ağabeyim Op. Dr. Bülent YİRCİ'ye;

Tüm asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım baş asistanlarıma, uzmanlarıma;

Beraber ağlayıp, güldüğüm, asistanlık hayatını unutulmaz kılan, muhteşem bir ekip ruhu oluşturan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize;

Tüm yaşamım boyunca bana benden çok inanan, destek veren, koruyan, kollayan, sonsuz emekler veren, onlara layık olmaya çalıştığım annem, babam, ablam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Azize Cemre ÖZTÜRK
Ankara, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	3
2.1.1. Öykü Alma	4
2.1.2. Fizik Muayene.....	4
2.2. TANI TESTLERİ: LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	5
2.2.1. Semen Analizi	5
2.2.2. Over Rezervinin Belirlenmesi	6
2.2.3. Ovulasyonun Saptanması	9
2.2.4. Uterin Kavitenin ve Tubal Geçişin Değerlendirilmesi.....	9
2.2.5. Ultrasonografik Belirteçler.....	10
2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	11
2.3.1. Erkek İnfertilitesi.....	12
2.3.2. Kadın İnfertilitesi	13
2.3.2.1. Ovulatuvar disfonksiyon	13
2.3.2.2. Tubal faktörler ve pelvik adezyonlar	13
2.3.2.3. Uterin faktör.	14

2.3.2.4. Endometriozis	15
2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE.....	15
2.4.1. Açıklanamayan İnfertilitenin Yönetimi	16
2.4.1.1. Beklentsel yönetim.....	17
2.4.1.2. Yaşam tarzı değişiklikleri	17
2.4.1.3. Aktif yönetim	17
2.5. İVF-ET TEDAVİSİ.....	19
2.5.1. İVF Tedavi Protokolleri	19
2.5.1.1. Klomifen sitrat protokolü.....	19
2.5.1.2. Uzun (Long) protokol	20
2.5.1.3. Kısa (Flare-up) protokol.....	21
2.5.1.4. GnRH antagonist protokolü	21
2.6. OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU	22
2.7. OOSİT TOPLANMASI VE SPERM ELDE EDİLMESİ.....	23
2.8. İN VİTRO FERTİLİZASYON	24
2.9. İNTRASTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU.....	25
2.10. EMBRİYO TRANSFERİ VE LUTEAL FAZ DESTEĞİ	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	29
3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	29
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME, DIŞLAMA KRİTERLERİ VE ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ.....	29
3.4. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	33
4.2. TANIMLAYICI BULGULAR	34

4.3. OVER REZERVİNE İLİŞKİN LABORATUVAR VE ULTRASONOGRAFİK BULGULAR.....	35
4.4. GEÇİRİLMİŞ CERRAHİ ÖYKÜSÜNE İLİŞKİN BULGULAR	38
4.5. FERTİLİZASYON ÜZERİNDE BELİRLEYİCİ OLAN VERİLERE İLİŞKİN KORELASYONLAR	39
4.5.1. Yaşa İlişkin Korelasyonlar	39
4.5.2. VKİ'ye İlişkin Korelasyonlar	41
4.5.3. Bazal Serum FSH Düzeyine İlişkin Korelasyonlar	41
4.5.4. Antral Folikül Sayısına İlişkin Korelasyonlar	42
4.5.5. AMH'ye İlişkin Korelasyonlar	43
4.5.6. Erkek Faktörüne İlişkin Korelasyonlar	44
4.6. FERTİLİZASYON ÜZERİNDE BELİRLEYİCİ OLAN VERİLERE İLİŞKİN CUT OFF DEĞERLERİ.....	45
4.7. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	72
EKLER.....	74
EK-1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	74
EK-2. TÜEK ONAY FORMU.....	75

KISALTMALAR

AFC	: Antral folikül sayısı
AMH	: Anti-müllerian hormon
CC	: Klomifen sitrat
CCTC	: Klomifen Sitrat Yükleme Testi
DOR	: Azalmış over rezervi (Diminished Ovarian Reserve)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GAST	: GnRH Stimülasyon Testi
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
İCSİ	: İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu
İÜİ	: İntra uterin inseminasyon
İVF-ET	: İn vitro fertilizasyon-Embriyo transferi
KOH	: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
LH	: Luteinleştirici hormon
MESA	: Mikrodiseksiyon epididimal sperm aspirasyonu
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OKS	: Oral Kontraseptif
OPU	: Oosit pick-up (oosit toplama işlemi)
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PESA	: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
SİS	: Salin infüzyon sonohisterografi
TESE	: Testiküler sperm aspirasyonu
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ(BMI)	: Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
YÜTEM	: Yardımcı Üreme Teknikleri Eğitim Merkezi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Semen Analizi Değerlendirilmesi	6
Tablo 2.2. Semen Analizi Değerlendirilmesi	12
Tablo 3. 1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri Şunlardır.....	29
Tablo 4.1. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İVF-ET Tedavisi Uygulanan Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı.....	34
Tablo 4.2. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İVF-ET Tedavisi Uygulanan Hastaların Over Rezervi Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.3. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İVF-ET Tedavisi Uygulanan Hastalarda Erkek Faktörüne Ait Değerlendirmeler	36
Tablo 4.4. Ovulasyon İndüksiyonu Sonucundaki Over Cevabına Göre Fertilizasyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi	37
Tablo 4.5. Klinik Gebelik Oranlarının Agonist ve Antagonist Tedavilere Göre Dağılımı	38
Tablo 4.6. İVF-ET Uygulanan Hastaların Geçirilmiş Abdominal veya Jinekolojik Cerrahi Öyküleri Açısından Klinik Gebelik Meydana Gelme Oranları	38
Tablo 4.7. İVF-ET Uygulanan Hastaların Geçirilmiş Laparotomi Nedenleri.....	39
Tablo 4.8. Myomektomi Yapılan Hastalarda İVF-ET Sonuçları	39
Tablo 4.9. Antral Folikül Sayısının İVF-ET Tedavi Sonuçları Açısından Dağılımı	43
Tablo 4.10. AMH Ölçümleri İçin ROC Curve Analizi Sonuçları.....	45
Tablo 4.11. FSH Ölçümleri İçin ROC Curve Analizi Sonuçları.....	47
Tablo 4.12. Klinik Gebelik Durumu ile FSH Ölçümlerinin Cut Off Değeri Arasındaki İlişki.....	48
Tablo 4.13. Klinik Gebelik Üzerine Etkisi Olan Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. İVF-ET Tedavisi Sonrasında Gebelik Durumunun Dağılımı-1	34
Şekil 4.2. İVF-ET Tedavisi Sonrasında Gebelik Durumunun Dağılımı-2.....	35
Şekil 4.3. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-1	40
Şekil 4.4. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-2.....	40
Şekil 4.5. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-3.....	40
Şekil 4.6. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-4.....	40
Şekil 4.7. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-5.....	40
Şekil 4.8. VKİ'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1.....	41
Şekil 4.9. VKİ'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2.....	41
Şekil 4.10. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1	42
Şekil 4.11. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2	42
Şekil 4.12. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-3	42
Şekil 4.13. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-4	42
Şekil 4.14. AFS'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1	43
Şekil 4.15. AFS'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2	43
Şekil 4.16. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1	44
Şekil 4.17. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2	44
Şekil 4.18. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-3	44
Şekil 4.19. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-4	44
Şekil 4.20. Yaş-Sperm Motilitesi Korelasyon Grafiği-1	45
Şekil 4.21. Sperm Sayısı-TPSS Korelasyon Grafiği-2	45
Şekil 4.22. Klinik Gebelik Durumuna Göre Serum AMH Düzeyleri İçin ROC Curve Eğrisi	46
Şekil 4.23. Serum AMH Cut Off Değerine Göre Klinik Gebelik Durumunun Dağılımı	47

Şekil 4.24. Klinik Gebelik Durumuna Göre Serum FSH Düzeyleri İçin ROC Curve Eğrisi	48
Şekil 4.25. Serum FSH Cut Off Değerine Göre Klinik Gebelik Durumunun Dağılımı	49



ÖZET

Giriş ve Amaç: Açıklanamayan infertilite, normal semen analizi ve ovulatuvar fonksiyon ile normal uterin kavite ve tubal geçisin varlığında konulan ekartasyon tanısıdır. Açıklanamayan infertilitede, İVF-ET tedavisi en etkin tedavi seçeneğidir. Uygulanan İVF-ET tedavi sikluslarında kadında vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, anti-müllerian hormon (AMH), bazal folikül stimüle edici hormon (FSH), antral folikül sayısı (AFC), erkek yaşı, sperm sayısı ve Kruger oranları incelenerek klinik gebelik açısından iyi prognozu gösterebilecek herhangi bir eşik değerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda açıklanamayan infertilite nedeniyle İVF-ET tedavisi uygulanan kadınların gebelik sonuçları ve bu sonuçları etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde açıklanamayan infertilite tanısı ile İVF-ET tedavisi yapılmış 789 kadın hasta dahil edildi. Retrospektif olarak, histerosalpingografi (HSG)'lerinde patoloji saptanmayan, siklusun 3. günü hormon değerleri normal, ovulasyonu mevcut (siklus 21. gün progesteron >3 ng/mL), DSÖ kriterlerine göre eş spermiogram parametrelerinde herhangi bir anormallik olmayan ve ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon uygulamaları ile gebelik elde edilememiş, ilk İVF-ET siklusu olan hastalar tarandı. Hastaların demografik verileri, siklus sonuçları, folikül gelişimleri, gebelik sonuçları ve klinik gebelik için belirleyici faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 789 hastanın 156'sında (%19,8) klinik gebelik elde edildi. Olguların yaş ortalaması $31,2 \pm 4,9$, infertilite süresi ise 65 ± 46 ay idi. Vücut kitle indeksi ortalaması $26,1 \pm 4,6$ kg/m² idi. İVF-ET tedavisi sonrası gebelik meydana gelen ve gelmeyen hastaların yaş, infertilite süresi VKİ'leri arasında anlamlı fark yoktu. Klinik gebelik oluşan hastalarda bazal FSH düzeyi anlamlı olarak daha düşük ($p < 0,001$), AMH düzeyi ise anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Klinik gebelik ön görmede bazal AMH cut off değeri 3,34 ng/mL, bazal FSH cut off değeri 7,26 IU/L olarak saptandı. İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin olduğu ve klinik gebeliğin oluşmadığı her iki grup arasında; 3. gün ölçülen bazal serum LH ve E2 düzeyleri, HCG günü E2 düzeyleri ve

antral folikül sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu ve klinik gebeliğin oluşmadığı her iki grup arasında erkek yaşı, sperm sayısı, sperm motilitesi, toplam progresif sperm sayısı ve sperm morfolojisi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak açıklanamayan infertilite olgularında İVF-ET tedavisi başarılı bir tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Klinik gebeliği öngörmede bazal FSH ve AMH değerleri önemli etkenlerdir. Serum AMH düzeyi 3,34 ng/mL ve daha yüksek olan olgularda klinik gebelik görülme oranı 1,245 katına; bazal serum FSH düzeyi 7,26 IU/L ve daha düşük olan olgularda ise klinik gebelik görülme oranı 1,077 katına çıkmaktadır. AMH ve FSH ile ilgili bulunan cut-off değerler literatürde yayınlanmış verilere benzer şekildedir fakat klinik gebelik oranlarına yansımaları mevcut bulgular ışığında çok güçlü değildir, bu nedenle siklus öncesi danışmanlıkta kullanımı yönlendirici olmayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan İnfertilite, İn Vitro Fertilizasyon, Gebelik

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PROGNOSTIC FACTORS AND THRESHOLD VALUES AFFECTING PREGNANCY RESULTS IN THE FIRST IVF-ET CYCLES OF UNEXPLAINED INFERTILITY CASES

Introduction and Purpose: Unexplained infertility is diagnosed when semen analysis and ovulatory functions are in normal range in the presence of a normal uterine cavity and tubal passage and can be considered as a diagnosis of exclusion. IVF-ET treatment is the most effective treatment option for patients with unexplained infertility. Body mass index (BMI), age, anti-mullerian hormone (AMH), basal follicle-stimulating hormone (FSH), antral follicle count (AFC), male age, sperm count, and Kruger rates were examined in the studied IVF-ET cycles to see whether there is any threshold value that can show good prognosis for pregnancy. Our study aimed to investigate the pregnancy outcomes of women who received IVF-ET treatment for unexplained infertility and the factors affecting these results.

Materials and Methods: In this study, 789 female patients diagnosed with unexplained infertility and treated with IVF-ET at Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanım Women's Diseases Training and Research Hospital Reproductive Treatment Clinic between January 2007 and December 2019 were investigated. Patients undergoing their first IVF-ET cycles after failed attempts of ovulation induction and insemination who had normal hysterosalpingography (HSG), normal hormone values on the 3rd day of the cycle, positive ovulation tests (cycle 21st-day progesterone > 3 ng/mL), no abnormality in co-spermiogram parameters according to WHO criteria were screened. The patients' demographic data, cycle results, follicle development, gestational outcomes and determinant factors for clinical pregnancy were evaluated.

Results: Clinical pregnancy was achieved in 156 (19,8%) of 789 patients included in the study. The patients' mean age was $31,2 \pm 4,9$, and the duration of infertility was 65 ± 46 months. The mean body mass index was $26,1 \pm 4,6$ kg/m². There was no significant difference between the age and duration of infertility BMI of the patients in whom pregnancy was succeeded after IVF-ET treatment and those who were not. Basal FSH level was significantly lower ($p < 0,001$) and AMH level was significantly higher in

patients whom clinical pregnancy was achieved ($p < 0,001$). The basal AMH cut-off value was 3,34 ng/mL, and the basal FSH cut-off value was 7,26 IU/L in predicting clinical pregnancy. Between the two groups in which clinical pregnancy was achieved and failed after IVF-ET treatment; there was no statistically significant difference in terms of basal serum LH and E2 levels measured on the 3rd day, HCG day E2 levels and antral follicle numbers ($p > 0,05$). There were no statistically significant differences in male age, sperm count, sperm motility, total progressive sperm count, sperm morphology among the groups where clinical pregnancy was succeeded and was not.

Conclusion: As a result, IVF-ET treatment is a successful treatment option in unexplained infertility cases. Basal FSH and AMH values are essential factors in predicting clinical pregnancy. In patients with a serum AMH level of 3,34 ng/mL and higher, the clinical pregnancy incidence rate increased to 1,245 times whereas in cases with a basal serum FSH level of 7,26 IU/L and lower, the rate of clinical pregnancy increased by 1,077 times. The cut-off values found for AMH and FSH are similar to the data published in the literature. Still, their reflection on clinical pregnancy rates is not very strong in the light of current findings, so its use in pre-cycle counseling will not be directive.

Keywords: Unexplained Infertility, In Vitro Fertilization, Pregnancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite dünyada önemli psikolojik, ekonomik, demografik ve tıbbi sonuçlar doğuran ve çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bir problemdir (1). Coğrafi farklılıklara, çevresel, kültürel ve sosyoekonomik özelliklere bağlı olarak bazı bölgelerde insidansı %30'lara kadar çıkabilmektedir (2). İnfertilite 35 yaş altında 12 ay, 35 yaşından sonra ise 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama şeklinde tanımlanmaktadır (3, 4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı protokollerine göre, infertil çiftlerde %40-45 kadına ait, %30-40 erkeğe ait nedenler rol oynar (5). Çiftlerin %10-15'ini etkileyen ve rutin tanısal yöntemlerle etiyolojisi aydınlatılamayan grup ise açıklanamayan infertilite olarak adlandırılmaktadır.

Son yıllarda modern yaşam koşulları, kadının iş hayatında aktif rol alması, kariyer planlamaları nedeniyle doğum planlaması ileri yaşlara ertelenmiştir (6, 7). İlerleyen yaşla beraber, over rezervi ve üreme yeteneği de azalmakta, günümüz koşullarında artan farkındalıkla, hastaların tıbbi destek talepleri fazlaşmaktadır. Gelişen yardımcı üreme teknikleri ve üreme ile ilgili süreçlerin yeni teknolojilerle daha derin araştırılması sonucunda, infertilitesi olan pek çok çiftin prognozunu iyileştirmiştir. İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (İVF-ET), infertil çiftlerin gebelik elde etmesi için, planlı olarak kadınların overlerinde oositlerin geliştirilmesi, sayılarının artırılması, toplanması ve in-vitro ortamda sperm ile birleştirilip fertilize olmasını sağlayan bir uygulamadır. İnfertilitenin en başarılı tedavisi olan İVF-ET ile gebelik oranları %40-45'lere, canlı doğum ise %30-35'lere ulaşmaktadır (8).

Açıklanamayan infertilite bir dışlama tanısıdır, yeterli klinik değerlendirme (semen analizi, over rezervin değerlendirilmesi, tubal faktör ve uterin patolojilerin araştırılması) yapıldıktan sonra, testler normal sınırlarda saptanırsa tanı konulur (9). Açıklanamayan infertilite sebebiyle İVF-ET yapılan hastalar, etyopatogenez açısından değerlendirildiğinde, hastalarda foliküler gelişimde, ovulasyonda, luteal fazda birçok minör defektin olduğu, semen analizinde sperm konsantrasyonunun ve motilitesinin referans değerin alt sınırıya yakın olduğu izlenmiştir (10). İmplantasyon başarısızlığı, servikal faktörler ve sperm/ovum etkileşimindeki defektler suçlanan diğer nedenler olarak belirtilmiştir (11).

Açıklanamayan infertilite hastalarında öncelikle ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon ile gebelik elde edilmeye çalışılmakta, en az 2 siklus kontrollü ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon ile gebelik elde edilemeyen olgularda İVF-ET tedavisi önerilmektedir. Açıklanamayan infertilitede, İVF-ET tedavisi en etkin yaklaşım olup 2013'te Yardımla Üreme Teknolojisi Derneği'nin yaptığı çalışmada 40 yaş ve altı İVF-ET yapılan hastalarda siklus başına gebelik oranı %25 ila %43 arasında saptanmıştır (12).

Çalışmamızda hastanemiz Yardımcı Üreme Teknikleri Eğitim Merkezi (YÜTEM)'ne açıklanamayan infertilite tanısıyla başvuran ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalar retrospektif değerlendirilerek, histerosalpingografi(HSG)'lerinde patoloji saptanmayan, siklusun 3. günü hormon profilleri normal, ovulasyonu mevcut (siklus 21. gün progesteron > 3 ng/mL), DSÖ kriterlerine göre eş spermiogram parametrelerinde herhangi bir anormallik olmayan ve ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon uygulamaları ile gebelik elde edilememiş ve açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Uygulanan İVF-ET tedavi sikluslarında kadında vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, anti-müllerian hormon (AMH), bazal folikül stimüle edici hormon (FSH), antral folikül sayısı (AFC), erkekte yaş, sperm sayısı ve Kruger oranları incelenerek klinik gebelik açısından iyi prognoz gösterebilecek herhangi bir eşik değerinin ('threshold') olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen küresel bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (1). DSÖ infertiliteyi, 12 ay veya daha uzun süreli düzenli, korunmasız ilişkiye rağmen klinik gebeliğin oluşmadığı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (13). Primer infertilite daha önce hiç gebeliği olmamış bir çifti tanımlarken, sekonder infertilite ise geçirilmiş bir gebeliği takiben tekrar bir gebelik oluşmaması durumu olarak tanımlanır. Sağlıklı genç bir çiftin 1 ay sonunda gebelik elde etme olasılığı %25, 6. ayda %70, birinci yılın sonunda ise yaklaşık %85'dir (14). Fekundabilite, bir menstrüel siklusta gebelik oluşma olasılığını belirtir ve normal çiftlerde %20-25 olarak bildirilmiştir. Fekundite ise bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır (15). Günümüzde ortalama evlilik yaşının yükselmesi, evlendikten sonra gebeliğin ertelenmesi, modern yaşam koşulları nedeniyle çiftler daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olmayı planlamaktadır. Düşünülenin aksine son 30 yıl içerisinde hem primer hem de sekonder infertilite sebeplerinde belirgin bir değişim olmamıştır, fakat yaşla birlikte fertilitenin azalması, infertilite değerlendirmesinin fazlasıyla gelişmesi, yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) gereksinimi arttırmıştır.

Açıklanamayan infertilite tanısı konulabilmesi için spermiogram değerlerinin DSÖ kriterlerine uygun olması, 3. gün FSH, LH (luteinleştirici hormon), östradiol (E2) değerlerinin normogonadotropik, 21-23. gün ölçülen progesteron değerinin >3 ng/mL olması, AMH değerlerinin >1.1 ng/mL olarak bulunması ve HSG'de normal bir uterin kavite bulunması ve tubal geçişin saptanması gerekmektedir (16).

2.1. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil bir çift birlikte değerlendirilmeli, cinsel alışkanlıkları, daha önce kullanılan kontraseptif yöntemler, koit sıklığı, kronik hastalıkları, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, sigara bağımlılığı sorgulanmalıdır. Oligomenore veya amenore öyküsü, uterin, tubal, peritoneal hastalığı, endometriozisi ve azalmış over rezervi, bilinen ya da şüpheli erkek subfertilitesi olanlara ve 35 yaşın üzerindeki kadınlara daha erken infertilite değerlendirmesi yapılmalıdır (17).

2.1.1. Öykü Alma

Çocuk istemi ile başvuran çiftlerin öyküsü detaylı alınmalı, seksüel öykü, koitus sıklığı, menstrüasyon düzeni, menarj yaşı, geçirilmiş gebelik öyküsü, infertilite süresi, daha önce uygulanan infertilite tedavileri, yapılan İVF-ET öyküsü, sigara, alkol, ilaç kullanımı, sistemik hastalıklar, dismenore, dispareni, galaktore varlığı, servikovajinal smear sonucu, geçirilmiş operasyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, tiroit hastalıkları ve diğer endokrin patolojiler, mesleği, ailede erken menopoza, infertilite öyküsü, genetik mutasyon öyküsü, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumları anamnezde sorgulanmalıdır (18, 19).

İnfertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanı, fertilite ile kadın yaşı arasındaki ilişkidir. Düzenli ovulatuvar sikluslara rağmen menopoza yıllar önce fertilitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Elde edilen verilerle, fertilitenin 20-24 yaşlar arasında en yüksek düzeye ulaştığı söylenebilir (20).

Sigara içen erkeklerin de kadınların da fertilitenin daha az olduğuna dair net veriler vardır. Sigara kullanımı erkekte doz bağımlı olarak artmış oksidatif stres, anormal sperm parametreleri, azalmış semen volümüne neden olurken kadında ise artmış infertiliteye ve düşük fekundabilite oranlarına neden olur (21, 22).

2.1.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, infertiliteye neden olabilecek faktörlerin tespit edilmesinde çok değerlidir. İnfertil bir kadında fizik muayene, genel inceleme (boy, kilo, VKİ, nabız, tansiyon), baş-boyun (tiroit patolojileri, lenfadenopatiler), meme (gelişim, kitle ve deri değişiklikleri), karın (kitle, hassasiyet, skar), pelvis (dış genitalya, vajen, serviks, uterus, rektovajinal değerlendirme), cilt (hirsutismus, akantozis nigrikans) değerlendirmesini içermelidir (23). Erkek hasta ise meme gelişimi, kıllanma, mikropenis varlığı, testis boyutu, varikosel varlığı açısından değerlendirilmelidir. Sekonder seks karakterleri incelenmelidir. Turner sendromu gibi kromozomal hastalıklar akılda tutulmalıdır.

Obezite hem erkekte hem kadında infertilite ve subfertilite nedeni olabilmektedir. Obez kadınlarda ovulatuvar disfonksiyon, insülin rezistansı-hiperinsülinemi, obez erkeklerde ise azalmış semen volümü, azalmış total sperm sayısı ve azalmış hareketli sperm sayısı görülür (24, 25). Obez fakat düzenli menstrual

siklusu olan kadınlarda bile spontan gebelik oranları azalmakta, gebe kalma süresi uzamaktadır (26).

2.2. TANI TESTLERİ: LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Temel Laboratuvar Testleri: Hastanın kan grubu, Rh tayini ve tam kan sayımı yapılarak anemi yönünden değerlendirilir. Prekonsepsiyonel hazırlık için servikovajinal smear, kızamık seroloji, hepatit B ve C, gerekirse klamidy serolojisi bakılabilir (5).

2.2.1. Semen Analizi

DSÖ spermiyogram analiz kriterlerine göre örnek en az iki günlük cinsel perhiz sonrasında alınmalıdır ancak cinsel perhiz süresi yedi günü geçmemelidir (27). Örneğin tamamı incelenir ve sadece bir semen analizi kişinin semen kalitesini değerlendirmek için yeterli değildir, iki veya üç örneğin incelenmesi yararlı olacaktır. İlk beş dakikada alınan örneğin likefiye olması için inkübatöre (37°C) ya da tezgaha yerleştirilmesi gerekmektedir. Likefaksiyondan hemen sonra ya da ejakülasyondan sonraki 30 dakika ile bir saat içinde semenin gözlenmesi ile analize başlanmalıdır. İlk mikroskopik değerlendirme sırasında konsantrasyon, motilite, mukus iplikleri formasyonu, sperm agregasyon ve aglütinasyonu ve spermden farklı hücresel elemanların değerlendirmesi yapılabilir. Referans pH değeri >7.2'dir. Motilitenin değerlendirilmesi için spermleri progresif hareketli, nonprogresif hareketli ve hareketsiz şeklinde sınıflandıran basit bir yöntem tavsiye edilir. Progresif hareket: sperm hücresi doğrusal ya da geniş bir dairesel düzlemde hızdan bağımsız olarak ilerleyici bir şekilde hareket eder. Nonprogresif hareket: ilerleyici olmayan hareketlerin tamamını içerir. Örneğin çok küçük daireler şeklinde, kuyruğun hareketiyle baş kısmının çok zor olarak yer değiştirmesi, sadece kuyruğun hareket etmesi gibi. Hareketsiz: Hiç hareketin olmaması. Total hareketlilik için en düşük referans değer %40 iken bu değer progresif hareketlilik için %32'dir. Normal bir erkekte obstrüksiyon yoksa ve cinsel perhiz süresi çok uzun değilse total sperm sayısı testis volümü ile koreledir ve bu da testislerin sperm üretme yeteneğini ve yolun sağlığını gösterir (28). Sperm konsantrasyonu için en düşük referans değer $15 \times 10^6/\text{mL}$ 'dir. Total sperm sayısı ise sperm konsantrasyonunun tüm ejakulat

volümüyle çarpılması sonucu hesaplanır ve en düşük referans değeri 39×10^6 'dır. Normal formlu sperm hücreleri için en düşük referans değer %4'tür. Fertil erkeklerin semeninde lökosit hücreleri için eşik değer $1,0 \times 10^6$ peroksidad pozitif hücre/mL'dir.

Tablo 2.1. Semen Analizi Değerlendirilmesi

Sperm parametreleri	Normal referans değerleri
Ejakulat volümü (mL)	>1.5
Sperm konsantrasyonu (milyon/mL)	>15
Total sperm sayısı (milyon/ejakulat)	>39
Motilite (%)	>40
İleri progresyon skoru (0-4)	>2
Canlılık	>%58
Normal morfoloji (Kruger)	>%4
İlerleyici hareket (%)	>32
Total hareket (%)	>40
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü	

2.2.2. Over Rezervinin Belirlenmesi

Statik testler: Yaş, bazal serum FSH seviyesi, bazal serum östradiol seviyesi, bazal FSH/LH oranı, over stromal kan akımı, bazal serum AMH seviyesi, over volümü, bazal antral follikül sayısı

Dinamik testler: Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) agonist stimulation test (GAST), Ekzojen FSH over rezerv testi (EFORT)

- **YAŞ:** İntrauterin yaşamdan menapoza kadar oosit kalitesi ve sayısı azalır. Dişi fetusta germ hücreleri mitoz ile bölünür, 20. haftada oosit sayısı 6-7 milyona ulaşır. Fetal yaşamda oosit atrezisi başlar, doğumda oosit sayısı 1-2 milyon iken, pubertede 250.000 civarına düşer. Foliküler atrezi 35 yaşından sonra hız kazanır ve menapozla birlikte gebelik için yeterli oosit kalmaz. Yaşın artması ile oosit kalitesi de düşer, implantasyon oranı azalır, mayoz bölünme fizyolojisi bozulur, anöploidi riski artar (29). Spontan gebeliklerde kromozomal anomali, abortus, plasenta previa, plasenta dekolmanı, düşük doğum ağırlığı, perinatal kayıp riski artar (30). Over rezervindeki azalmanın ne zaman başlayacağını öngörmek zordur, aynı yaştaki farklı kadınlar infertilite tedavisine, ovaryan stimülasyona farklı yanıtlar verir ve farklı reproduktif potansiyelleri vardır (31).

- **FSH:** Over foliküllerinin gelişimini uyaran gonadotropik bir hormondur. Menstrual döngüde dominant folikülün seçilip ovulasyonun oluşması luteal fazdaki FSH uyarısının bir sonucudur. Siklusun 3. gününde bakılan FSH, ovaryan rezervin indirekt belirteçidir. Bazal FSH seviyesi, E2 ve inhibin B'nin hipofizer düzeyde yaptığı negatif feedback etkisini yansıtır. FSH'nin azalmış over rezervini belirlemede etkisi orta düzeyde, gebe kalmayı öngörmedeki etkisi zayıf olarak ortaya konulmuştur (32). FSH eşik değeri 10-15 IU/L eşik değer olarak görülür, FSH 10 IU/L'nin altındayken yeterli over rezervi olduğu düşünülür. Bazal FSH ≥ 10 IU/L azalmış over rezervi öngörüsünde %83-100 spesiviteye ulaşır (23).
- **ÖSTRADIOL:** Folikül gelişimi süresince overlerden salgılanır. Menstruasyonun 2-4. günlerinde düşük seviyelerdedir (<50 ng/L), ancak sikluslar arasında variabilite gösterebilir (33). Erken foliküler fazda yüksek E2 değerleri (60-80 ng/L'nin üstü) reproduktif yaşlanma ve hızlanmış oosit gelişimini göstermektedir (34). Östradiolün, menstruasyonun 3. gününde >80 ng/L olması İVF siklus iptali ve düşük gebelik oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (35). Östradiol ölçümü gonadotropin uygulamasının zamanlaması ve dozunun ayarlanması açısından kritik olduğu için İVF hastalarının yönetiminde önemli bir yere sahiptir (36).
- **AMH:** 2-6 mm çaplarındaki primer, preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan TGF-beta ailesi üyesi bir glikoproteindir. AMH seviyesi primordial folikül havuzunun boyutunu yansıtır ve over rezervinin en iyi biyokimyasal parametrelerinden biridir (37). Gonadotropinlerden bağımsız aşamadaki foliküllerden salgılandığından dolayı siklus içi dalgalanması yoktur (38, 39). İVF tedavisinde kötü ovaryan yanıtı ve aşırı ovaryan yanıtı göstermede çok etkili biyokimyasal parametredir (40). Reproduktif yaşlanma ile beraber oosit sayısı azaldıkça AMH seviyesi azalır ve menapozla birlikte ölçülemeyecek seviyelere iner. AMH düzeyi oosit sayısının önemli bir göstergesi olsa da oosit kalitesi ile ilgili bilgi vermemektedir (41). Tanımlanmış infertilitesi olmayan kadınlarda fertilite potansiyelini ve gebelik sonucunu öngörmeye yetersizdir fakat yapılan çalışmalarda ovaryan rezervi az, infertil kadınlarda ortalama

serum AMH konsantrasyonu, normal over rezervli ve fertil kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (42). Yapılan bir çalışmada İVF-ET tedavisi alanlarda AMH'nin, yaş ve FSH'ye oranla toplanan oosit sayısını ve canlı doğumu öngörmeye daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (43). Benzer sonuca ulaşan başka bir çalışmada ise, İVF-ET tedavisi alan ileri yaştaki kadınlarda serum AMH düzeyinin canlı doğumu predikte edebilecek bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (44). AMH değerinin 1,1 ng/mL altında olması düşük over rezervi olarak kabul edilmektedir (45).

- **KLOMİFEN SİTRAT YÜKLEME TESTİ (CCTC):** Siklusun 3. günü bakılan FSH seviyesinden sonra, siklusun 5-9. günleri arasında hastaya günlük 100 mg klomifen sitrat (CC) verilmesini takiben 10. günde bakılan FSH ile yapılan bir testtir. CC hipotalamus üzerindeki östrojen reseptörlerini bloke eder, bunun sonrasında hipofiz FSH ve LH üretimi için uyarılır. Bu testler, iyi over rezervine sahip kadınların, siklus başında ovaryan foliküllerin yeterli hormon salgılayıp FSH salgısını düşük seviyede tutmayı başardığının göstergesidir. Buna karşılık, folikül ve oosit havuzu azalmış olan kadınların FSH'nın hipofiz salgısının normal inhibisyonunu sağlamak için ovaryan hormon üretimi yetersizdir, bu nedenle FSH siklusun erken döneminde yükselir. CCTC'de 10. gündeki FSH'nın bazal 3. gün değerine göre yükselmiş olduğu (>12 IU/L) ve 3. ve 10. gün FSH değerleri toplamının >26 IU/L üzerinde olduğu durumlarda gebe kalma ve klinik gebelik oranlarının azaldığı izlenmiştir (46, 47). Meta analiz çalışmalarında, bazal siklus 3. gün FSH ve CCTC'nin, infertilite tedavisi gören kadınlarda klinik gebelik elde edebilme oranını tahmin etmek için benzer performans gösterdiği sonucuna varmıştır (48, 49).
- **GNRH STİMÜLASYON TESTİ (GAST):** Siklusun 2-3. gününde verilen GnRH analogunu takiben östrojen seviyesi ölçülerek yapılan testtir (50). Test over rezervi ile korele cevap verir, çalışmalarda GnRH verilmesini takiben flare-up etkiyle FSH ve LH seviyelerinde yükselme ve E2 düzeyinin iki kat arttığı tespit edildiğinde gebelik oranlarının arttığı izlenmiştir. Zayıf

over yanıtı hastanın tahmininde yol gösterici olabilse de diğer testlerle karşılaştırıldığında üstünlüğü gösterilememiştir (38).

2.2.3. Ovulasyonun Saptanması

Devamlı ve düzenli menstrual siklusları olan, adet öncesi Molimina semptomları (meme hassasiyeti, şişkinlik, yorgunluk, vb.) genellikle ovulatuvar olması beklenmekle beraber infertilite araştırmasında objektif olarak ovulasyonun belirlenmesi gerekir. Ovulasyonun gerçekleştiğini, ultrasonografik olarak foliküler gelişimin izlenmesi, E2 değerlerindeki yükselme, idrarda LH yükselmesi veya servikal mukus incelemesi ile tahmin etmek mümkündür.

- **PROGESTERON:** Serum progesteron ölçümü uygun zamanda yapıldığında en basit, en güvenilir ovulatuvar testtir. Ölçümün siklusun 21. günü yapılması yerine beklenen adetten 7 gün önce yapılması daha uygun bir yaklaşımdır. Progesteronun 3 ng/mL üzerinde olması ovulasyonu göstermektedir (5, 51). 2015'te yapılan bir çalışmaya göre ise ovulasyon kanıtı olarak alınabilecek progesteron eşik değeri %90 duyarlılık, %98 özgüllükle >5ng/mL olarak bulunmuştur (52).
- **LH:** Beklenen LH yükselmesinden 48-72 saat önce testler yapılmaya başlanmakta, LH piki 48-50 saat sürmektedir (5). Gebelik şansının en yüksek olduğu dönem LH piki sonrası ilk 48 saattir (23).

2.2.4. Uterin Kavitenin ve Tubal Geçişin Değerlendirilmesi

Uterin kavite ve tubal geçiş öncelikle HSG ile değerlendirilir. Uterin kavitede myomlar, polipler, sineşiler, tubal oklüzyonlar ve mülleryen defektler HSG ile saptanabilir (53). Ayrıca mekanik lavaj etkisi ile tubalar açılabilir. Hem tanı hem de tedavi etkisi olması nedeniyle ilk sırada tercih edilir, HSG sonrası spontan gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir (54, 55). HSG, peritubal adezyonları veya endometriozis tespitinde yararlı değildir (56). HSG proksimal tubal oklüzyona kıyasla, distal tubal oklüzyon veya majör distal tubal adezyonları teşhis etmekte daha etkilidir (57). Az da olsa enfeksiyon riski vardır, hastanın HSG öncesi olası bir enfeksiyon, tubaovaryan apse varlığı açısından değerlendirilmesi gereklidir ve işlem öncesi rutin antibiyotik profilaksisi uygulanır.

Salin infüzyon sonohisterografi (SİS) radyasyon maruziyeti olmadan ofis şartlarında yapılabilen bir işlemdir, endometrial kavitenin değerlendirilmesini sağlar fakat tubal patolojilerin değerlendirilmesinde yetersizdir.

Konjenital anomalileri göstermede ise manyetik rezonans görüntüleme ve üç boyutlu ultrasonografi daha üstündür (53).

Histeroskopi, endometriyal kavite anormalliklerinin değerlendirilmesi için yararlı bir yöntemdir ve ayrıca ameliyathane şartlarında gerçekleştirildiğinde tanı anında tedavi fırsatı sunar. Fakat miyometriyum, tubalar ve adneksiyal yapılar hakkında bilgi vermez. Bununla birlikte, histeroskopi laparoskopi ile birlikte yapıldığında hem pelvik yapıların hem kavitenin hem de tubaların değerlendirmesi yapılabilir. Ancak laparoskopi invaziv ve pahalı bir yöntemdir, rutin infertilite araştırmasında yeri yoktur, ancak intraabdominal patoloji (pelvik adezyon, endometrioma, ovaryan kist, hidrosalpenks, peritubal adezyon, subseröz myom vb.) şüphesi varsa hem tanı hem de tedavi için kullanılabilir. Böylece hastanın ovulasyon indüksiyonu gibi potansiyel olarak etkisiz bir tedavi almasının da önüne geçilmiş olacaktır.

2.2.5. Ultrasonografik Belirteçler

Ovulasyonun doğrudan gözlemlenmesini sağlayan, jinekolojik patolojiler için birincil tanı yöntemi basit, ucuz ve çok değerli transvajinal ultrasonografik (USG) incelemesidir. USG ile endometrium kalınlığı, uterusun boyutu, pozisyonu, intrakaviter patolojiler, adneksiyel kitleler, ovaryan ve paraovaryan kistler, endometrioma, polikistik overler, uterin myomların lokalizasyonu ve boyutu, konjenital anomaliler ve hidrosalpenks değerlendirilir.

Antral Folikül Sayısı (AFC): AFC, menstrasyonun 2-5. günleri arasında, erken foliküler fazda transvajinal USG ile her iki overde bakılan 2-10 mm çapındaki foliküllerin sayısıdır. AFC folikül havuzundaki oosit sayısı ve KOH (kontrollü ovaryan hiperstimülasyon) sonrası ovaryan cevapla koreledir (58, 59). Yaş ile birlikte folikül sayısını azalır. Yapılan bir çalışmada AFC'nin kadın yaşı ile en iyi korelasyona sahip olan parametre olduğu (FSH, ovaryan volüm, ovaryan kan akımına kıyasla), yılda ortalama %3,8 düşüşü olduğu gösterilmiştir (60). AFC<5 olması düşük ovaryan rezervi düşündürür.

Yapılan bir meta analizde ise AMH ve AFC'nin ovulasyon indüksiyonuna zayıf yanıt alınması ve gebelik tahmininde aynı düzeyde doğruluk ve klinik değere sahip olduğu gösterilmiştir (61). AMH ve AFC'nin birbiriyle korele olması beklenir ve stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı ve canlı doğum başarısı ile yakından ilişkilidir (62).

Over Volümü: Over volümü, 3 düzlemde overin çapları ölçülerek, elipsoid volüm formülü kullanılarak hesaplanır ($D1 \times D2 \times D3 \times 0,52 = \text{volüm}$). Ortalama over volümü de her iki overin volüm ortalaması alınarak bulunur. Yaşa bağlı primordial folikül havuzunun azalmasıyla over volümü azalır. Benzer yaştaki fertil ve infertil hastalar kıyaslandığında infertil hastalarda over volümü daha düşük bulunmuştur (63). Over volümü ile stimülasyon sonrası gelişen folikül ve elde edilen oosit sayısı arasında korelasyon vardır (64). Over volümünün düşük olması ($<3 \text{ mL}$) stimülasyona zayıf cevabı belirlemede yüksek spesifisiteye (%80-90) sahip olduğu fakat sensitivite aralığının geniş (%11-80) olduğu gösterilmiştir (33). USG'ye dayalı testler için, düşük AFC'nin over volümüne göre ovaryan stimülasyona zayıf yanıtın öngörüsünde daha başarılı olduğu bulunmuş, ancak USG'ye dayalı testlerin hiçbirisi gebelik başarısı için yüksek sensitivitede bulunamamıştır (65).

Ovaryan Stromal Kan Akımı: Normal FSH değerine sahip infertil hastalarda yapılan çalışmada ovaryan stromal kan akımı over rezervini göstermede E2 ve FSH/LH oranına göre daha etkili bulunmuştur (66). Erken foliküler fazda ölçülen stromal kan akımı, ovaryan yanıt ve ovaryan rezerv parametreleri ile ilişkilidir, ancak İVF-ET tedavisi gören infertil kadınlarda klinik gebelik başarısıyla bir korelasyonu olmadığı izlenmiştir (67). Fakat testin klinik değeri konusunda görüş birliği yoktur ve bundan dolayı pratikte kullanımı sınırlıdır, hakkında daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.3. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite prevalansının %15'lerde sabit kalmasına rağmen reproduktif endokrinoloji alanındaki önemli gelişmeler, basında doğurganlık ile ilgili sorunlara geniş yer verilmesi, infertilite konusunda yardım almak isteyen hasta popülasyonunu arttırmıştır. İnfertilite nedenleri:

- Erkek faktörü,

- Ovulatuvar disfonksiyon,
- Tubal faktör / pelvik adezyon,
- Uterin faktör,
- Servikal faktör,
- Endometriozis,
- Açıklanamayan infertilite olarak sıralanabilir.

2.3.1. Erkek İnfertilitesi

İnfertil olan çiftlerin yaklaşık %30-40'ında kadın faktörü ile birlikte bir erkek faktörü tanımlanır, yaklaşık %10'unda ise erkek faktörü tanımlanabilir tek nedendir. Erkek fertilitesi, sperm konsantrasyonu ve kalitesiyle yakından ilişkilidir, bununla birlikte infertil erkeklerin %80'inde sperm konsantrasyonlarında ve sperm kalitesinde düşüklük mevcuttur (sperm hareketliliğinde azalma [astenozoospermi] ve / veya anormal morfolojiye sahip spermatozoa'da artış [teratozoospermi]). İnfertil erkeklerin küçük bir kısmı ise normal sperm konsantrasyonlarına ve normal motilite ve morfolojiye sahiptir. Erkek infertilitesi 4 ana başlık altında toplanabilir (68):

- Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (%1-2)
- Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm) (%65-80)
- Sperm transport bozuklukları (%5)
- İdiyopatik (%10-20)

Tablo 2.2. Semen Analizi Değerlendirilmesi

Terminoloji	Tanım
Normospermi	Referans değerinde normal ejakülat
Oligospermi	Düşük konsantrasyonda ejakülat
Azospermi	Hiç spermatozoa bulunmaması
Aspermi	Hiç ejakülat elde edilmemesi
Astenospermi	Hareket azlığı saptanması
Teratospermi	Morfoloji açısından referans değerinin altında olması
Oligoastenoteratospermi	Her üç değişkende patoloji izlenmesi
Kriptospermi (sperm/ML)	$<1 \times 10^6$

2.3.2. Kadın İnfertilitesi

2.3.2.1. Ovulatuvar disfonksiyon: Genel olarak infertil çiftlerin %20-25'lik kısmında ovulatuvar disfonksiyon saptanır (14). Anovulasyon DSÖ tarafından 3 başlığa ayrılmıştır. Hiperprolaktinemi de ek etyoloji olarak tanımlanmıştır.

Hipotalamik-pitüiter bozukluk (%10): Sıklıkla amenore ile semptom verir. Gonodotropin ve E2 seviyeleri düşüktür. Hipotalamus-hipofiz aksında problem vardır. Tedavide FSH ve LH ile ovulasyon indüksiyonu tedavisi yapılır.

Hipotalamus-pitüiter-ovaryan aks disfonksiyonu (%85): Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif yaştaki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, Grup 2 anovulasyonun en sık nedeni olan, yaygın bir hastalıktır. 2003 yılındaki Rotterdam kriterlerine göre tanı alır. İnfertilite tedavisi için kilo kaybı sağlanmalıdır. Gonodotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve İVF tedavisi denenebilir.

Ovaryan yetmezlik (%5): İntrauterin dönemde belirlenen oosit sayısının ve kalitesinin azalmasının sonucudur. Over rezervini etkileyen faktörler: yaş, genetik faktörler, yaşam tarzı (alkol, sigara vb.), geçirilmiş ovaryan cerrahi, otoimmün hastalıklar, radyoterapi ve kemoterapi olarak sıralanabilir. Azalmış over rezervi (DOR) tanısı konulması için Bologna kriterleri esas alınmaktadır. 2011 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği bünyesinde kabul edilmiştir. 3 kriterden 2'si bulunmalıdır (1-İleri maternal yaş (≥ 40) veya kötü ovaryan cevabı için bir risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, ovaryan cerrahi vs) varlığı, 2-Daha önceden yapılan stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması, 3-Azalmış over rezerv testi varlığı (AFC $< 5-7$ ve/veya AMH $< 1,2$ ng/mL) (4).

2.3.2.2. Tubal faktörler ve pelvik adezyonlar: Oosit ve spermin normal transportunun bozulması nedeni ile tubal oklüzyonlar ve pelvik adezyonlar infertiliteye yol açabilir. En sık nedeni klamidy ve gonoreenin yol açtığı pelvik enflamatuvar hastalıktır (69). Diğer tubal faktöre yol açan etkenler: ciddi endometriozis, geçirilmiş cerrahi ya da non-tubal enfeksiyona (apandisit, enflamatuvar barsak hastalığı vb) sekonder adezyonlar, pelvik tüberküloz ve fallop tüp divertiküliti olarak sayılabilir. Distal tubal oklüzyon hidrosalpenkse yol açarak İVF başarısını olumsuz etkileyebilir (70). Hidrosalpenks, sperm migrasyonunu bozar, tubal içeriğinin retrograd regürjitasyonuna neden olarak embriyo implantasyonunu ve fertilizasyonu azalır. Hidrosalpenksin varlığı azalmış gebelik oranını ve artmış dış gebelik ve düşük

oranları ile ilişkilidir, tedavi türünden bağımsız olarak hidrosalpenksin tedavisi gebelik şansını artırır (71). İVF-ET tedavisinden önce distal hidrosalpenksin tedavi edilmesinin (salpenjektomi yapılması) gebelik oranlarını arttırdığı ortaya konmuştur (72).

2.3.2.3. Uterin faktör: Uterin faktörler fertilitayı, mekanik distorsiyon veya endometrial reseptivitenin azaltılması yoluyla etkileyebilmektedir. Fertilitayı etkileyebilecek bazı uterin faktörler; konjenital uterin anomaliler, intrauterin sineşiler, uterin leiomyomlar ve endometrial poliplerdir.

Uterin anomalilerin normal implantasyonu engelleyerek infertiliteye, özellikle tekrarlayan gebelik kaybına neden olabileceği düşünülmektedir. Araştırmacıların yaklaşık 90.000 kadını inceledikleri çalışmada optimal testlerle teşhis edilen uterin anomalilerin prevalansı, seçilmemiş popülasyonda %5,5, infertil kadınlarda %8, düşük öyküsü olanlarda %13,3 ve düşük öyküsü ve infertilitesi olanlarda %24,5 gibi yüksek rakamlarda bulunmuştur (73). Konjenital anomalilerin tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin %100'e yakın sensitivitesi ve spesifitesi vardır (74). Özellikle septat uterus tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkilidir ve renal anomalilerle sık birlikte bulunduğundan dolayı, tanı konulduğunda renal sistem değerlendirmesi yapılmalıdır (75). Uterin septumun histeroskopik eksizyonu özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta önerilmektedir ve infertilite tedavisi planlanan hastalarda faydalı olabileceği izlenmiştir (76).

Intrauterin sineşi (Asherman sendromu) bazal endometrium dokusunun travmaya uğraması sonucu oluşur, etyolojisinde intrauterin müdahaleler yer alır. En sık nedeni postpartum dönemde yapılan küretajlar ve isteğe bağlı gebelik sonlandırmalarıdır. Terapötik küretajlar, myomektomi, septum rezeksiyonu ve diğer uterin girişimler sonrası da oluşabilmektedir (77). Tedavisi histeroskopik rezeksiyondur ve hastanın işlem sonrası spontan gebelik şansı artar.

Leiomyomlar, düz kas hücrelerinden köken alan monoklonal benign tümörlerdir. Leiomyomun yeri önem arz eder, submukozal olanlar veya intramural kaviteyi deplase edenler implantasyon oranlarını olumsuz etkileyerek infertiliteye sebep olabilmektedir (78). Submuköz myomların histeroskopik olarak eksizyonunun gebelik şansını arttırdığı gösterilmiştir (79).

Endometrial polip de implantasyonu bozarak infertiliteye neden olabilmektedir. Asemptomatik polibi olan subfertil kadınlarda histeroskopik polipektominin fertilitayı olumlu etkilediği görölmüştür (80). Endometrial polip prevalansı İVF-ET tedavisi başlanacak hastalarda %6-8'dir (81). İVF-ET tedavisi öncesi polip boyutuna bakılmaksızın histeroskopik polip rezeksiyonu yapılanlarda da gebelik oranlarında artış saptanmıştır (82).

2.3.2.4. Endometriozis: Endometriozis, endometrial dokunun intrauterin kavite dışında bulunmasıdır. Ektopik endometrial doku genellikle pelviste yer almaktadır ancak vücudun herhangi bir yerinde de görülebilmektedir. İnfertil hastalarda, fertilitası normal kadınlara göre endometriozis prevalansı belirgin daha yüksektir. Reprodüktif dönemdeki kadınların endometriozis prevalansı %1-6 arasında değişmektedir, infertilite tanısı alanlarda ise %20-50'sinde endometriozis eşlik eder (83). Patogenezinde retrograd menstruasyon ve implantasyon, çöломik metaplazi, doğrudan transplantasyon ve vasküler disseminasyon gibi birçok mekanizma öne sürölmüştür fakat hiçbir mekanizma tek başına hastalığı açıklayamamaktadır (84). Pelvik adezyonlara sekonder anatomik bozukluklar, artan sitokin ve büyüme faktörleri nedeniyle ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon sürecinin bozulması, endometriomanın ovaryan doku üzerinde yaptığı hasar ve cerrahi sonrası ovaryan doku hasarı gibi birçok etken nedeni ile infertilite mekanizmasında rol oynayabilmektedir (83, 85). İnfertilite endometriozisin derecesiyle de ilişkilidir, hafif ve orta dereceli endometriozis varlığının İVF-ET tedavisinde gebelik oranlarını olumsuz etkilemediği; ileri derecede endometriozis varlığında ise gebelik oranları, toplanan oosit sayıları ve implantasyon oranlarının azaldığı, düşük riskinin arttığı saptanmıştır (86). Genel olarak (tüm evrelerde) endometriozisi olan kadınlarda İVF-ET ile elde edilen başarı oranları tubal hastalığı olan kadınlarınkinin yaklaşık yarısı kadardır (87).

2.4. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Açıklanamayan infertilite, sistematik olarak değeriendirilen bir çiftin herhangi bir neden saptanmaması sonrası konulan bir ekartasyon tanısıdır. Sıklığı infertil topluluklarda yaklaşık %15-20 olarak saptanmıştır (88). Açıklanamayan infertilite, detaylı değeriendirme yapıldıktan sonra normal over rezervi, normal değerielerde semen

analizi, tubal ve uterin patolojilerin olmaması, endometriozis olmaması ve ovulasyon bozukluğu olmamasına rağmen, 35 yaş altında 12 ay boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama, 35 yaşından sonra ise 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlanabilir (10). Tam neden ortaya konulamasa da, gamet anomalileri, defektif endometrial reseptivite nedeniyle implantasyon anomalileri, erkek semen analizinde konsantrasyon ve motilite değerlerinin referans alt sınıra yakın olması hipotezleri ortaya atılmıştır (89-91). Ayrıca yapılan çalışmalarda açıklanamayan infertilite 35 yaş üstü kadınlarda çok daha sık izlenmiş, bu da yaşla birlikte oosit kalitesinde ve doğurganlıkta azalmanın doğal sonucu olarak da görülmüştür (92, 93). Açıklanamayan infertilite nedeniyle İVF-ET tedavisi alan çiftlerde daha fazla sıklıkta fertilizasyon başarısızlığı izlenmiş, bu sonuç da oosit ve sperm fonksiyon bozukluğu teorisini desteklemektedir (94, 95). Literatürde tedavi edilmeyen hastaların siklus fekundabilitesi %2-4 arasında değişmektedir, normal çiftlere göre %80-90 daha düşüktür üstelik infertilite süresi ve kadın yaşı arttıkça ilerleyici bir şekilde gebe kalma olasılıkları daha da azalmaktadır (96). Bu nedenlerle açıklanamayan infertilite tanısı sonrası hastaya detaylı bilgi verildikten sonra uygun tedavi yaklaşımları hızla planlanmalıdır.

2.4.1. Açıklanamayan İnfertilitenin Yönetimi

Açıklanamayan infertilitenin tam nedeni bilinmediği için yapılan tüm tedaviler ampiriktir. Yöntemler çok sayıda ve değişik olmasına rağmen temel strateji, doğru zamanda doğru yerde mümkün olduğunca çok sperm ve oositi bir araya getirmektir. İlk yaklaşım maliyeti düşük beklentisel yönetim ve yaşam tarzı değişiklikleridir, fakat tedavide ısrarcı olunmamalı, 3 döngüden sonra değerlendirilmeli gerekirse değiştirilip alternatif tedaviler denenmelidir. Yaşam tarzı değişikliklerinden sonra CC ve İÜİ (intra uterin inseminasyon) ile tedaviye başlanır. CC + İÜİ kombinasyonu artmış oosit ve sperm sayılarının elde edilmesi mantığına dayanır. Kabul edilen yaklaşım; CC+İÜİ protokülü 3 kez denendikten sonra KOH+İÜİ protokolüne geçilmesidir. KOH+İÜİ, 3 kez denenmesine rağmen başarısızlıkla sonuçlanırsa İVF-ET tedavisine geçilir. İVF-ET döngü başına en yüksek gebelik şansı sağlayan protokoldür, tedavi başarısı %25-45 arasında değişmektedir (92, 97, 98).

2.4.1.1. Beklentisel yönetim: Açıklanamayan infertilite nedeni ile takip edilen çiftlerin her ay %1-4'ü (aylık fekundabiliteye uygun olarak) tedavisiz gebe kalmaktadır (99). Çifte ovulasyon zamanlaması, koit sıklığı anlatılmalıdır (100). Çift 2 yılın üzerinde infertil ise, geçirilmiş pelvik operasyon, pelvik inflamatuvar hastalık gibi bir risk faktörü var ise veya kadın yaşı 35 ve üzerindeyse aktif tedavi verilmelidir.

2.4.1.2. Yaşam tarzı değişiklikleri: İnfertil çiftlerin anormal VKİ, diyet, sigara, alkol alışkanlıkları fertilite üzerinde etkilidir. Obezite hem kadın hem erkek fertilitésinin azalmasına yol açabilir, kadınlarda ovulasyon bozuklukları, artmış düşük oranlarına, erkekte erektil disfonksiyon ve sperm sayılarında azalmaya yol açar (101, 102). Hastanın VKİ'si 20-27 kg/m² aralığında tutulmalıdır, uygun egzersiz programlaması yapılmalıdır. Kadınlarda diyetle bitkisel proteinlerin artırılması, trans yağ oranının azaltılması, multivitaminlerin kullanılması ovulasyon bozukluklarının azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir (103). 34 çalışmayı içeren bir incelemede, oral antioksidan kullanan erkeklerin kontrol ile karşılaştırıldığında canlı doğum oranında artış olduğu izlenmiştir (104). Sigara, alkol ve kafein tüketimleri azaltılmalıdır. Yapılan çalışmalarda sigara kullanan kadınlarda normal popülasyona göre stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısının ve İVF-ET başarısının düşük olduğu görülmüştür (105, 106).

2.4.1.3. Aktif yönetim: Açıklanamayan infertilitenin tedavisinde ilk uygulanması gereken tedavi, folikülogenezi iyileştirmeyi, gamet sayısını arttırmayı sağlayan ovulasyon indüksiyonu ile beraber sperm kalitesini arttırmayı hedefleyen sperm hazırlama sonrası İÜİ tedavisi olmalıdır. Günümüz gelişen teknolojilerle yoğun talep gören YÜT, infertilite tedavisinde en başarılı fakat en maliyetli yöntemdir. Bundan dolayı yaşam tarzı değişiklikleri, İÜİ ve ayrıntılı çift değerlendirilmesi sonrası planlanmalıdır.

İntrauterin İnseminasyon (İÜİ): Masturbasyon ve ejakülasyon ile elde edilen spermin belirli yöntemlerle hazırlanması sonrası, kateter aracılığı ile transservikal yolla intrauterin olarak endometrial kaviteye enjekte edilmesi yöntemidir. Güncel fakat yetersiz olan verilerimizle doğal sikluslarla yapılan İÜİ tedavisinin klinik olarak başarılı olmadığı düşünülmektedir.

Klomifen Sitrat: Klomifen sitrat nonsteroidal trifeniletien yapısındadır, selektif östrojen reseptör modülatörü gibi davranır ve hedef dokuya göre hem östrojen

agonisti hem antagonisti etkilerini beraber gösterir. Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde CC etkinliği farkedilmemiş luteal faz defektinin düzeltilmesi veya süperovulasyonun sağlanması olarak açıklanabilir (107). Tek başına kullanımında oligo-anovulasyona ve anovulasyona bağlı infertilitede faydalı olduğu gösterilmiş fakat açıklanamayan infertilite ile tedavisi başlanan hastalarda tek kullanımının beklentisel tedaviye ya da plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (107, 108).

Klomifen Sitrat+İÜİ: CC+İÜİ tedavisi ile siklus başına gebelik oranları çok yüksek olmamakla birlikte kümülatif gebelik oranı yüksek olması ve düşük maliyetli olması nedeniyle tedavi yöntemi olarak seçenekler arasında yer alır. Bir çalışmada CC+İÜİ tedavisi yapılan kadınların kümülatif canlı doğum oranı, ekspektan yaklaşımda bulunan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (101 kadın arasında 31 [%31] canlı doğum, 100 kadın arasında 9 [%9] canlı doğum; risk ratio [RR] 3.41, 95% CI 1.71-6.79; p=0.0003) (109). Toplam 932 tedavi siklusu içeren 8 çalışmanın derlemesinde, siklus feconditesi CC için %5,6 ve CC+İÜİ için %8,3 olarak bulunmuştur (110).

Aromataz İnhibitörü+İÜİ: CC+İÜİ tedavisi başarısızlığı, uzun süreli açıklanamayan infertilitesi mevcutsa ve YÜT seçmeyen ya da uygulanmayan hastalarda aromataz inhibitörleri ile İÜİ tedavisi uygun bir seçenek olabilir. Aromataz inhibitörleri, CC'ye kıyasla benzer gebelik çoğul gebelik ve canlı doğum oranlarına sahiptir (111, 112). Enjekte edilen gonadotropinlere göre hem kullanım kolaylığı hem de maliyet açısından uygunluğu nedeni ile seçenekler arasında sunulur.

Gonadotropinler+İÜİ: Açıklanamayan infertilite tedavisi için İVF-ET'den önce denenebilecek bir diğer tedavi gonadotropin+İÜİ'dir. Fakat açıklanamayan infertil hastalar için gonadotropinleri, oral ajanlar+İÜİ ile karşılaştıran sekiz çalışmanın meta analizinde, gonadotropin kullanımının canlı doğum oranlarında iyileşme sağlamadığı, çoğul gebelik komplikasyonlarını arttırdığı izlenmiştir (113). Bunların yanında gonadotropin+İÜİ tedavilerinde çoğul gebelik riskine ek olarak, maliyet etkinliği konusu da tartışılmaktadır, yapılan FASTT çalışmasında, araştırmacılar geleneksel tedavi protokolünü (3 siklus CC+İÜİ, ardından 3 siklus KOH+İÜİ, ardından 6 siklus İVF) ile gonadotropin+İÜİ adımı atlayan hızlandırılmış bir protokolü karşılaştırdılar. Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda

gonadotropin+İÜİ tedavi aşamasını atlayan hızlandırılmış tedavi protokolünün, daha düşük maliyetle daha kısa sürede gebelik ile sonuçlandığı bildirilmiştir (114).

2.5. İVF-ET TEDAVİSİ

İVF-ET; ekzojen gonadotropinler verilerek kontrollü ovaryan stimülasyon (KOH) sağlanması yoluyla olgunlaştırılan oositlerin, transvajinal ultrasonografi eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilmesi, uterin kaviteye transservikal olarak transfer edilmesi işlemidir (5). İVF-ET ile sağlanan ilk gebelik 1976 yılında olan ektopik gebeliktir, İVF-ET ile dünyaya gelen ilk sağlıklı doğum 1978 yılında İngiltere’de gerçekleşmiştir (115, 116). İVF-ET teknolojisi geçen 43 yılda genişlemiş, dünyada milyonlarca doğuma ulaşmıştır. Dünyaya gelen bebeklerin yaklaşık %1-3’ü bu teknolojiler sayesinde ve bu bilim yenilenmeye ilerlemeye devam etmektedir.

2.5.1. İVF Tedavi Protokolleri

İVF-ET tedavisinde başarı sağlamak doğru tedavi, doğru hasta ve doğru zamanlamaya bağlıdır. İVF-ET başarısını etkileyen en önemli parametre anne yaşıdır (117). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, anne yaşına göre canlı doğum oranları karşılaştırılmış: <35 yaş (%40,7), 35-37 (%31,3), 38-40 (%22,2), 41-42 (%11,8) ve >42 (%3,9) olarak bulunmuştur (118). AMH ölçümü, AFC, bazal FSH seviyesi gibi birçok ölçümle over rezervini öngörmek mümkündür, fakat hiçbir over rezerv testi İVF-ET gebeliğini öngörmek için tam güvenilir değildir, anormal değerlerde kötü cevabı öngörmede kullanılabilmektedir (58).

Doğal siklus embriyo transferinde spontan siklus izlenir, siklus ortasında LH piki ile tek oosit toplanır. Bu protokolde çoğul gebelik riski ve OHHS riski ortadan kalkar, dezavantajı ise yüksek siklus iptal oranları ve düşük başarı şansıdır. KOH, yardımcı üreme teknikleri dahilinde overlerden ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek amacı ile aynı siklusa çok sayıda folikül geliştirilmesi tekniğidir. KOH her hasta için bireyselleştirilmelidir ve her hasta için en yüksek başarının elde edileceği protokol seçilmelidir (119).

2.5.1.1. Klomifen sitrat protokolü: Klomifen sitrat östrojen reseptör modülatörüdür, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilk over stimülasyon metodudur. Günümüzde İVF-ET tedavisinde tek ilaç olarak kullanılması nadirdir. CC

siklusun 3. gününden itibaren 5-8 günlük süreyle günlük 50-150 mg olarak uygulanabilir. Siklus iptal oranları doğal siklus ile karşılaştırıldığında daha düşüktür, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo ve gebelik oranları ise daha yüksektir (120). Doğal sikluslarda olduğu gibi, ekzojen HCG (insan koryonik gonadotropin) enjeksiyonu follikül belirli bir olgunluğa ulaşınca yapılır ve erken LH salınımını engellemek için GnRH antagonisti verilebilir. Bir literatür taramasında çeşitli nedenlerle İVF-ET yapılan 5000'den fazla dahil edilmiş, CC tedavisinde %73'lük bir ovulasyon oranı ve %36'lık bir gebelik oranı bildirilmiştir, gebe kalan hastaların abort oranı yaklaşık %20 ve çoğul gebelik oranı %8-13 olarak izlenmiştir (121). Abort harici gebeliklerin neredeyse tamamı canlı doğumla sonuçlanmış ve CC indüksiyonu ile teorik olarak 100 kadından 25'inin tekil sağlıklı bir bebek doğurmayı başaracağı sonucuna varmıştır (121).

2.5.1.2. Uzun (Long) protokol: Uzun protokollerde amaç, bir önceki siklusun midluteal döneminde GnRH agonisti kullanılarak endojen LH ve FSH'nin yani endojen hipotalamus-hipofiz-over aksı fonksiyonunun baskılanması, döngünün kontrolü en üst düzeye çıkarılmasıdır. Ovaryan foliküllerinin olgunlaşmasından önce endojen LH'nin kontrolsüz yükselmesini önler bunun sonucu gelişen prematür luteinizasyon ve ovulasyonu engeller. Önceki siklusun geç luteal döneminde başlayan, gelişecek olan dominant follikül seçimini sağlayan erken FSH yükselmesini engelleyerek, çok sayıda follikülün senkronize olarak büyümesi sağlanır (122, 123). Down regülasyonun gerçekleştiğini gösteren en önemli parametreler: östradiol seviyesinin 30 ng/L altında olması ve transvajinal ultrasonografide 10 mm'den büyük çaplı follikül saptanmamasıdır (124). Bu protokolde en çok GnRH agonist ilaçlar tercih edilmektedir. Piyasada en çok kullanılan ilaçlar leuprolid asetat içermektedir. Günlük 0.5-1 mg subkutan olarak uygulanır. Kullanımdaki diğer GnRH agonistleri şunlardır: triptorelin asetat (subkutan), nafarelin asetat (intranazal), buserelin asetat (subkutan ya da intranazal). Agonist ilaçlar kendi aralarında kıyaslandığında etkinlikleri benzerdir. Tek seferde uygulanan uzun etkili depo formda GnRH agonist tedavileri de (leuprolid asetat) bulunmaktadır; ancak gonadotropin indüksiyonu için gerekli doz ve süre günlük enjeksiyonlara göre daha fazla bulunmuştur ve gebelik oranlarının değişmediği saptanmıştır (123). GnRH agonist tedavisi sonrası overdeki follikül gelişimini uyaracak

ilk ekzojen gonadotropin dozu bireysel ayarlanır, burada etkili olan faktörler ise yaş, daha önce gözlemlenmiş overin hiperstimülasyonu, AMH, AFC'dir (125).

2.5.1.3. Kısa (Flare-up) protokol: Kısa protokollerde, önceki siklusun midluteal döneminde GnRH analoğu kullanılmaksızın menstrual siklusun başlangıcı ile birlikte indüksiyona başlanır. Sık kullanılan bir kısa protokol: leuprolid asetat (1 mg/gün) siklusun 2-4 günü verilir daha sonra dozu azaltılır, gonadotropin enjeksiyonu siklusun 3. günü başlanır ve gerekirse dozu ayarlanır. Bu sistemle over supresyonu fazla olmaz ve GnRH reseptörlerinin başlangıç uyarılması ile birlikte endojen gonadotropinlerin salınımı, ekzojen gonadotropinlerin etkisi artar. Uzun GnRH-a protokolleri ile kısa GnRH-a protokolleri karşılaştırıldığında canlı doğum ya da devam eden gebelik oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır (126, 127). Oral kontraseptiflerle verilen mikrod doz GnRH-a flare-up protokolü bir diğer kısa protokoldür, 14-21 günlük bir oral kontraseptif (OKS) ile ovaryan baskılamadan sonra ilaç kesilir, 3 gün sonra leuprolid (günde 2 kez 40 mcg) ve leuprolid tedavisinin 3. gününde ise yüksek doz gonadotropin (300-450 IU) başlanır. OKS etkisi ile corpus luteum oluşumu engellenir ve serum androjen ve progesteron düzeylerinde artış minimal olur. Bunlarda dolayı düşük over rezervli, kötü cevap verdiği bilinen kadınlarda İVF-ET başarısını arttırabileceği düşünülmüştür. Çalışmada zayıf yanıtı olduğu bilinen, mikrod doz protokülü uygulanan hastalarda toplanan matür oosit sayısı ve implantasyon oranı artmış bulunmuştur (128).

GnRH agonistlerinin çalışmalarda anomali insidansını arttırmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (129, 130). Dezavantajlarından bazıları 'Flare' etki ile oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, buna bağlı over kisti gelişme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve OHSS (Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu)'dir. Hangi GnRH agonist protokolünün en uygun maliyetli, daha başarılı ve kolay kullanılabilir olduğunu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.1.4. GnRH antagonist protokolü: GnRH antagonistleri, doz bağımlı şekilde, GnRH reseptörlerini bloke ederek hızlı bir şekilde gonadotropin salınımını inhibe eder, KOH sırasında istenmeyen erken LH yükselmesini engelleyerek gelişebilecek prematür lüteinizasyon ve ovulasyonu engellemektedir.

Gonadotropinler siklusun 2-3'üncü gününde başlanır, GnRH antagonistleri, gonadotropinler başlandıktan genellikle 5-6 gün sonra ya da en büyük follikül 13-14

mm çapına ulaşınca başlanır. Siklusta aralıklı olarak E2 düzeyi ve folikül boyutu llr. Yeterli E2 düzeyi (>500 ng/L) ve folikül olgunlaşması (en az 3 folikülün ortalama çapının 18 mm'ye ulaşması) sağlanınca 5000 – 10000 IU HCG uygulanır. Bu uygulamadan 36 saat sonra da oositler toplanır (5). Klinik kullanım için 2 farklı tip etkinlik ve potansiyele sahip GnRH antagonisti olan setroreliks ve ganireliks bulunmaktadır. GnRH antagonistlerin birçok potansiyel avantajı vardır; tedavi süresi kısadır, etkisi hızlıdır, foliküler evrenin geç aşamasına kadar uygulanabilir, östrojen eksikliği belirtileri daha azdır, folikül kisti oluşma riski azdır, OHSS riski agonist protokollere göre daha azdır (131-133). Çalışmalarda grlmştr ki; antagonist tedavi etkili ve güvenli olmanın yanı sıra tedavi süresi daha kısadır, daha düşük miktarda gonadotropin kullanılmıştır ve daha düşük OHSS riski vardır (133). Meta analizler göstermiştir ki GnRH antagonist protokolü, normal over rezervine sahip hastalarda GnRH agonistlere kıyasla, gebelik oranını ve canlı doğum oranını etkilemeden, OHSS insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır (134).

2.6. OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS)

OHSS, yardımcı üreme tedavisinin iyatrogenik ve hayatı tehdit edebilecek en önemli komplikasyondur. Overlerin aşırı yanıt vermesi sonucu, oluşan multipl foliküllerden özellikle LH ve hCG uyarısı sonucu luteinizasyon ve vaskülarizasyon artışı olur, takiben yoğun şekilde salgılanan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) endotel permeabilitesi değiştirir ve Renin-Anjiotensin sistemini uyarır. Bunun sonucu olarak intravasküler volüm hızlı bir şekilde ekstrasvasküler boşluğa geçer. Overlerde kistik genişlemeler, batın içerisinde hafif sıvı koleksiyonundan yaygın asite, abdominal distansiyon, şiddetli plevral-perikardial efüzyon, anüri, hemokonsantrasyon, venöz trombüsler, çok, kardiyak yetmezliğe kadar değişen geniş bir yelpaze şeklinde karşımıza çıkabilir (135). Çoğunlukla yakın izlem altında kendini sınırlayabilen bir durum olsa da tüm yardımcı üreme teknikleri sikluslarının yaklaşık %3-10'unda rastlanmaktadır, yüksek riskli kadınlarda bu oran %20'lere çıkabilmektedir (136). Tedavi alan hastalarda gelişen folikül sayısı 20'den fazla, östrojen 4000 ng/L'nin üstünde ise orta derecede; folikül sayısı 25- 30'dan fazla, veya E2 değeri 6000 ng/L'nin üstünde ise şiddetli OHSS görülme sıklığı % 80-100 dr (137). E2'nin 4000'in üstünde, toplanan folikül sayısının 24'n üstünde olması

durumunda ET iptali ve donma-çözme siklusuna geçilmektedir. 2017’de yapılan bir çalışmada OHSS’nin önlenmesi için çeşitli birtakım kanıtlar ortaya konulmuştur; PCOS’u olan hastalarda YÜT tedavisi öncesi ve sırasında metformin kullanılması, GnRH antagonist tedavisinin tercih edilmesi, GnRH agonist tedavisi kullanılıyorsa donör oosit kullanılması ya da embriyoların başka siklus için dondurulması orta derecede kanıt kabul edilmiştir (138). Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi’nce oluşturulan yönergede OHSS tedavisinde şunlar önerilmiştir: Erken dopamin agonisti uygulaması, profilaktik antikoagülasyon ve şiddetli asit mevcutsa parasetez ya da kuldosentezdir (139).

2.7. OOSİT TOPLANMASI VE SPERM ELDE EDİLMESİ

İnsan koryonik gonodotropin (hCG) uygulamasından 34-36 saat sonra, transvajinal ultrasonografi eşliğinde folikül aspirasyonu yöntemiyle oosit toplaması yapılır. Doğrudan ultrasonografik görüntüleme eşliğinde lokal ya da intravenöz anestezi altında, her folikül içeriği tek tek iğne ile aspire edilir. Oosit toplanmadan önce vajenin izotonik solüsyon ile birkaç kez yıkanarak hazırlanması uygundur ve mesane mutlaka kalıcı olmayan bir kateter ile boşaltılmalıdır (5). Serilerde küçük de olsa enfeksiyon riski izlenmiş, enfeksiyonların esas olarak, kronik inflamasyonu olan hastalarda örneğin hidrosalpinks, kronik süreçlerin yeniden aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmalarda profilaktik antibiyotik kullanımının genital sistem mikrobiyal kontaminasyonunu azalttığını ancak klinik gebelik oranlarını değiştirmedığını sonucuna varılmıştır (140). Bir çalışmada toplanan oosit sayısının gebelik oranlarını arttırdığı saptanmış, başarıyı en üstte kılan sayının yaklaşık 15 olduğu ortaya konmuştur (141). Yine başka bir çalışmada canlı doğum oranlarının 15 oosite kadar yükseldiği, daha sonra plato çizdiği (0-5: %17, 6-10: %31,7; 11-15: %39,3; 16-20: %42,7; 21-25: %43,8; ve >25: %41,8), bununla birlikte, OHSS’nin 15 oositten sonra klinik olarak çok daha fazla ve şiddetli olduğu izlenmiştir (142).

Spermiler genellikle ejakülatan elde edilir. Oligospermi veya azospermi durumunda fertilizasyon amacıyla kullanılacak spermelere ulaşmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Sperm toplama tekniği spermin elde edildiği bölgeye göre (testiküler, epididimal) veya tekniğin yapılış şekline göre isimlendirilir. Mikrodiseksiyon epididimal sperm aspirasyonu (MESA); perkütan epididimal sperm

aspirasyonu (PESA); testiküler sperm aspirasyonu (TESE) en sık uygulanan tekniklerdir (143). Yapılan meta analizde benzer etyolojilerle azospermik olan erkeklerde sperm toplama yöntemleri kıyaslandığında fertilizasyon, gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark saptanmamıştır (144).

2.8. İN VİTRO FERTİLİZASYON

Oosit toplama işleminde (Oocyte pick-up -OPU) aspire edilen folikül laboratuvar ortamında kültür sıvısına konularak inkübatöre kaldırılır (145). Matür oositler 4-6 saat sonra fertilizasyon için hazır hale gelmektedir, matür olmadıkları durumda ise 30 saate kadar beklenebilmektedir. Matür olmayan oositler döllenebilse de, immatür oositlerden oluşan embriyoların düşük implantasyon oranına sahip olduğu izlenmiştir.

OPU ile eş zamanlı olarak erkek de sperm vermektedir. Ejekülatın uygun olmadığı veya canlı spermin olmadığı durumlarda girişimsel yöntemlerle sperm elde edilebilmektedir. Semen sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisi yönünden incelenmekte ve fertilizasyon için hazırlanmaktadır. Sperm hazırlamak için en çok kullanılan yöntemler yüzme ve yoğunluk gradienti santrifugasyon yöntemidir (5). Her iki yöntem de uygun sperm sağlayabilse de yoğunluk gradienti santrifugasyon normal olanları ayırır ve semen sonuçları anormal olduğunda bu yöntem tercih edilmektedir. Ayrılan spermier kapıtasyon amacıyla yüksek oranda protein içeren inkübasyona bırakılmaktadır (median 0.5-4 saat). Genelde her oosit 50-100 bin hareketli sperm ile birlikte 37°C sıcaklık, %5 karbondioksitli ve %98 nemli ortamda 12-18 saat bekletilmektedir (5). Akrozom reaksiyonu zona pellusidayı geçmek için şarttır ve bu reaksiyon sperm ile zonanın teması ile olmaktadır. Sperm penetrasyonu kortikal granüllerin salınmasının sağlayarak bir kortikal reaksiyon açığa çıkarmaktadır. Kortikal reaksiyon diğer spermierin girişine dirençli bir yapı oluşturmaktadır. Konvansiyonel İVF tekniği tipik olarak %50-70 fertilizasyon oranına sahiptir. Sperm penetrasyonu oositi de uyarmakta, ikinci mayotik bölünmeyi başlatmaktadır. Sperm parametreleri bozuk olan hastalarda sperm sayısının artırılmasının fertilizasyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (146). Oositler iki pronükleus yani fertilizasyon varlığı açısından inseminasyondan yaklaşık 16-18 saat sonra gözlenmektedir.

Fertilizasyon aşaması için yaklaşık 24 saat gerekir ve ilk mitotik bölünmeyle birlikte bu aşama sona ermektedir (5).

Embriyo gelişim yetersizliği (EGY): fertilizasyon olmasına rağmen transfer edilebilecek kalitede embriyonun gelişmemesi ve embriyo gelişiminin duraklamasını tarifler, ortalama %50'sinde kromozom anomalisi saptanır. Tüm İVF sikluslarının yaklaşık %10-15'inde görülmektedir (147).

Fertilizasyon oranı: Sperm-ovum karşılaşması sonrası fertilize olan oositlerin toplanan oositlere oranını ifade etmektedir.

İmplantasyon oranı: Hastalara transfer edilen toplam embriyolar içerisinde fetal kalp atımları müspet olarak izlenen embriyoların oranı olarak değerlendirilir.

Biyokimyasal gebelik oranı: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde OPU'dan 14 gün sonra serum β -hCG değeri >10 IU/L olan hastaların oranı olarak değerlendirilir.

Klinik gebelik oranı: Embriyo transferi yapılan hastalar içerisinde gebelik gözlenen ve 7. hafta ultrasonografisinde fetal kalp atımları izlenen hastaların oranı olarak değerlendirilir.

Düşük oranı/gebelik kaybı oranı: İmplantasyondan gebeliğin 20. haftasına kadar olan sürede herhangi bir nedenle oluşan gebelik kaybının toplam oluşan gebeliğe oranıdır.

Siklus iptal oranı: Tüm nedenler ile siklus iptali yapılan hastaların, toplam tedavi başlanan hastalara oranıdır.

Siklus iptali nedenleri: Stimülasyon tamamladığı halde ve oosit aspirasyonu yapılacak oosit gelişmemesi (düşük over yanıtı), aspirasyonda yetersiz oosit elde edilmesi, OHSS, hasta uyumsuzluğu, sperm analizinde sperm elde edilememesi, fertilizasyon başarısızlığı, fertilize olan oositin gelişme yetersizliği olarak sıralanabilir (148).

2.9. İNTRASTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU(ICSI)

ICSI tek bir sperm hücresinin zona pellusidayı aşarak, direkt olarak oosit sitoplazmasına enjeksiyonu işlemidir. ICSI tekniğinde, ilk önce bir enjeksiyon pipetiyle seçilmiş tek bir sperm kuyruğuna basılarak hareket etmemesi sağlanır ve daha sonra pipete çekilir. Toplanan oositler etrafındaki kümülüs ve granüloza

hücrelerinden arındırılır. Polar cisimcikleri saat 6 ve 12 hizasına gelecek şekilde sabitlenir ve saat 3 hizasından girilir. Pipet zona pellucida ve oolemmayı geçerek spermi direkt ooplasmaya içerisine yerleştirir. ICSI'de akrozom reaksiyonuna gerek yoktur. Spermin hareketsizleştirilerek, pipete aspirasyonu ve ooplasmaya direkt olarak yırtılarak spermin verilmesi ile oosit aktivasyonu sağlanır (5). Yapılan bir çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; normal sperm morfolojisi $\leq 4\%$ olan hastalarda, döllenme oranı, bölünme evresindeki embriyo ve blastosistlerin miktarı ve kalitesi açısından ICSI, İVF'ye göre daha başarılıdır (149). Aksine, erkek faktörü olmayan çiftlerde, ICSI ile İVF, geleneksel İVF ile karşılaştırıldığında hiçbir klinik avantaj sunmamaktadır (150). Geriye dönük bir çalışmada, erkek faktörü olmayan çiftler için sikluslarda ICSI kullanımının, geleneksel İVF ile karşılaştırıldığında daha düşük implantasyon oranları (23% ve 25%) ve canlı doğum ($36,5\%$ ve $39,2\%$) ile ilişkili olduğunu görülmüştür (151). ICSI, normal sperm morfolojisi $\leq 4\%$ olan hastalarda, tekrarlayan İVF-ET başarısızlığı ve açıklanamayan infertiliteye sahip hastalarda birinci basamak tedavi olarak makul görünmektedir.

2.10. EMBRİYO TRANSFERİ VE LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Embriyolar herhangi bir gelişim aşamasında transfer edilebilir fakat genellikle fertilizasyondan sonraki 3. gün tercih edilir. Embriyo kalitesi değerlendirmek için birçok yöntem vardır, morfolojik yöntemler basit ve güvenilirdir. İdeal 3. gün klivaj embriyosu eşit boyutlarda 6-8 hücreye sahiptir ve sitoplazmik fragmentasyon içermez.

Bölünme aşaması: Embriyoları oosit toplanmasından yaklaşık 72 saat sonra uterusu transfer edilir (dört ila sekiz hücre, bölünme aşaması). 12 çalışmanın meta analizi, 2. ve 3. gün embriyo transferleri arasında canlı doğum, düşük veya ektopik gebelik oranlarında bir fark bulamamıştır (152).

Blastokist aşaması: 5. gün transferi (blastokist aşaması), transfer için bir sonraki en sık kullanılan zamandır. Blastokist aşaması transferinin başlıca avantajları, preimplantasyon genetik tanı yapılabilmesi ve tek blastokist transferi ile çoğul gebelik riskinin azaltılmasıdır.

Blastokist transferinin avantajları olarak şunlar sayılabilir; siklus başına canlı doğum oranı, bölünme aşaması transferinden daha yüksektir, daha az sayıda (bir veya iki) blastokist transferiyle başarı elde edilebilir, bu da çoğul gebelik oranını önemli

ölçüde azaltır (153). Transfer için daha kaliteli embriyoların seçilmesine olanak verir, fakat toplanan oosit başına canlı doğum oranı, daha az embriyo olduğu için iyileşmeyebilir. Blastokist transferi, bölünme aşaması transferine veya spontan gebe kalmaya kıyasla konjenital anomali insidansını artırmamıştır (154). Fakat yapılan çalışmalarda bu iki dönem arasında kümülatif doğum oranları açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir (153).

Transfer için tercih edilen ve en az travmatik yok transvajinal yoldur. Transfer edilecek tüm embriyolar tek seferde transfer kateterine yüklenir, ultrasonografi eşliğinde, uterin kavitenin tepesinden yaklaşık 1-2 cm uzağa yerleştirilirler. Kateterle kavitenin üst kısmına dokunmanın veya travmatik bir transfer tekniği ile uterin kontraksiyona neden olmanın prosedürün başarısını azalttığı düşünülmektedir (155). Transfer sırasında uterin kontraksiyonlar mümkün olduğunca engellenmelidir. İşlem sonrası kateter, embriyo kalmadığından emin olmak için kontrol edilmelidir. Embriyo transferi sonrası yatak istirahati yapılması implantasyon oranını iyileştirmemiştir (156). Fakat yine de klinisyenler 30 dakikalık bir yatak istirahatini genel olarak önermektedir.

Transfer edilecek embriyo sayısı, anne yaşı, alınan oosit sayısı ve kriyoprezervasyon için embriyoların olması gibi bir dizi faktöre de bağlıdır (157). Birden fazla embriyonun transfer edilmesi gebelik şansını arttırırken aynı zamanda çoğul gebelik ihtimalini de arttırır. Genç kadınlarda ikiden fazla embriyo transfer edilmemelidir. Yaşlı kadınlarda implantasyon oranı daha düşük olduğundan, genç donörlerden oosit alan kadınlar dışında, genellikle daha fazla embriyo implante edilmesi tercih edilir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği 38-40 yaşları arasında üç veya dörtten fazla embriyonun transfer edilmeyeceğini ve 41 yaş ve üzeri kadınlarda beşten fazla embriyonun transfer edilmeyeceğini bildirmiştir (158). Ancak bu tartışmalıdır ve bazı yazarlar anne yaşına bakılmaksızın ikiden fazla embriyonun transfer edilmemesini önermektedir (159). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın Mart 2012 kararnamesi uyarınca 35 yaşından genç hastalara tek, 35 yaş ve üzeri hastalara ise iki embriyo transferi yapılabilir.

Luteal faz sırasında, agonist ve antagonist tedaviler sonrası baskılanan LH seviyeleri, luteal fonksiyonu devam ettirmek için yeterli olmayabilir. Endometriumu implantasyona hazırlamak ve oluşursa gebeliği desteklemek için luteal faz desteği

gerekebilir (160). Progesteron oral olarak (günlük 300-800 mg), %8 vajinal jel (günlük 90 mg), krem veya tablet (günlük 100-600 mg) ve intramusküler enjeksiyon (günlük 25-50 mg) verilebilir, ek hCG uygulaması genelde üç günde bir 1500-2500 IU şeklinde verilebilir, hiçbir tedavi rejiminin diğerine üstünlüğü kanıtlanamamıştır (160-162). Optimum takviye süresi belirlenmemiştir, ilk trimester sonuna kadar kullanılması tavsiye edilebilir. Diğerlerine göre oral progesteron daha az etkili görünmektedir (163). Bu progesteron preparatları ve dozları, anomali insidanslarını arttırmamıştır (164). hCG, progesteron ile veya tek başına luteal faz desteği için kullanılabilir, ancak tek başına progesteron kadar etkili değildir ve OHSS riskini artırır (160). Meta analizler, östrojen desteğinin yararını gösterememiştir (165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışma Ocak 2007 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'ne infertilite tedavisi için başvurup İVF-ET tedavisine alınan hastalarda yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 03.06.2020 tarihli 2020-68 karar nolu izin doğrultusunda klinik veri tabanından retrospektif olarak tarandı.

3.2. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmada Ocak 2007 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde açıklanamayan infertilite tanısı ile infertilite tedavisi ve İVF-ET tedavisi almış tüm hastaların (n=789) dosya kayıtları veri tabanından alınarak retrospektif olarak incelendi.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME, DIŞLAMA KRİTERLERİ VE ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Tablo 3.1. Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri Şunlardır

Dahil etme kriterleri:	
1.	>18 yaş, <40 yaş
2.	Ovulatuvar siklus varlığı
3.	Normal genital trakt varlığı, HSG'de bilateral tubal açıklık bulunması
4.	Spermiyogramda patoloji saptanmaması (DSÖ kriterleri)
5.	İlk İVF-ET siklusu olması
Dışlama kriterleri:	
1.	> 40 yaş
2.	Ovulasyon bozuklukları ve anovulasyon (PCOS, hipotiroidizm, hipertiroidizm, anoreksia nevroza, prematür ovaryan yetmezlik, bilinen endokrin bozukluk)
3.	AMH <1,1 ng/mL
4.	Anormal HSG
5.	Endometriozis tanısı almış olmak
6.	DSÖ kriterlerine göre anormal spermiyogram
7.	Bilinen kronik hastalık (diabetes mellitus, hipertansiyon, Cushing hast.)
8.	Donma-çözme siklusları

Kliniğimizde açıklanamayan infertilite tanısı konulabilmesi için eş spermiogram değerlerinin DSÖ kriterlerine uygun olması, 3. gün FSH, E2 değerlerinin normogonadotropik, 21-23. gün ölçülen progesteron değerinin >3 ng/mL olması, AMH değerlerinin >1,1 ng/mL olarak bulunması ve histerosalpingografide normal bir uterin kavite bulunması ve bilateral tubal geçişin saptanması gerekmektedir. Açıklanamayan infertilite hastalarında öncelikle ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon ile gebelik elde edilmeye çalışılmakta, en az 2 siklus kontrollü ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon ile gebelik elde edilemeyen olgularda İVF-ET tedavisi önerilmektedir.

Araştırma için belirlenen hasta popülasyonunda kliniğimizce uygulanan tetkikler yapıldıktan sonra standart uzun agonist, antagonist ya da flare-up protokoller ile tedavi başlandı. Gonadotropinlerin dozu hastanın yaşı, bazal serum FSH düzeyi, AFC ve VKİ'ye göre kişiselleştirildi ve izlenen ovaryan cevaba göre tedavisini 5. gününden itibaren gerekli doz değişimleri ile ovulatuvar gelişim değerlendirildi. GnRH agonist protokolde: bir önceki siklusun luteal fazında veya siklusun 3. günü başlanan oral kontraseptif kullanımını takiben oral kontraseptifin 16. gününde 0,1mg GnRH agonisti (leuprolid asetat 0,1 mg/gün) (Lucrin, AbbVie, İspanya) başlanıp her iki durumda da mensturasyona kadar devam edildi. Mensturasyonun başlaması ile hipofiz<er baskılanma görülmesinden sonra (serum E2<50 ng/L, serum LH<5 IU/L, endometrial kalınlık<5 mm) GnRH agonist dozu yarıya düşülerek rekombinant FSH ve/veya insan menopozal gonadotropinlerinin günlük kullanımı ile stimülasyona başlandı, HCG uygulanmasına kadar devam edildi. Gonadotropin dozu hastanın özelliklerine göre ayarlandı (yaş, VKİ, over rezervi). GnRH antagonist protokolde ise adet 2. veya 3. günü gonadotropinler ile stimülasyona başlandı. GnRH antagonisti (cetrotorelix, 0.25mg/gün) (Cetrotide, Baxter, Almanya) stimülasyonun 6. günü (sabit protokol) veya önde giden folikül 13-14 mm'ye ulaştığında (esnek protokol) başlandı. Antagonist uygulamasına HCG uygulama gününe kadar devam edildi. Flare-up protokolde ise bir önceki mensturasyonla oral kontraseptif başlandı, ilaç bitiminde 2 gün ara verilerek, siklusun 24. gününden itibaren GnRH agonisti başlandı. Siklus monitörizasyonu seri transvajinal USG ve serum E2, LH ve P düzeyleri ile yapıldı. En az 3 folikül ortalama çapları 18 mm'ye ulaştığında rekombinant HCG (Ovitrelle 250 µmg, Sereno, İstanbul, Türkiye) uygulandı ve 34-36 saat sonra oosit toplanması

transvajinal USG eşliğinde aspirasyon ile yapıldı. Uygulanan İVF-ET tedavi sikluslarında kadında VKİ, yaş, AMH, FSH, AFC, erkekte yaş, sperm sayısı ve Kruger oranları incelenerek klinik gebelik açısından iyi prognoz gösterebilecek herhangi bir eşik değerinin olup olmadığı araştırıldı. Stimülasyon tamamladığı halde ve oosit aspirasyonu yapılacak oosit gelişmemesi (düşük over yanıtı), aspirasyonda yetersiz oosit elde edilmesi, OHSS, hasta uyumsuzluğu, fertilizasyon başarısızlığı, fertilize olan oositin gelişme yetersizliği nedeniyle siklus iptalleri oldu. Tedavi alan hastalarda gelişen folikül sayısı 20'den fazla, östrojen 4000 ng/L 'nin üstünde ise orta derecede; folikül sayısı 25- 30'dan fazla, veya E2 değeri 6000 ng/L'nin üstünde ise şiddetli OHSS görülme sıklığı % 80-100 dür (137). E2'nin 4000'in üstünde, toplanan folikül sayısının 24'ün üstünde olması durumunda ET iptali ve donma-çözme siklusuna geçilmektedir.

FSH değeri Elecysys FSH (Roche, Almanya) ve LH değeri Elecysys LH (Roche, Almanya) kitleri kullanılarak ölçüldü. Oositler konvansiyonel teknik kullanılarak döllendi ve oositlerin fertilizasyonu, iki pronukleus varlığı gözlenerek değerlendirildi. Embriyo transferi transabdominal USG eşliğinde yapıldı. Tüm hastalara oosit alındığı günden başlayarak gebelik testi yapıldığı güne kadar luteal faz desteği verildi (Crinone jel, Merck, İngiltere), OPU'dan 14 gün sonra serum β -hCG değeri ölçüldü.

Pozitif değerler (β -hCG>10 İU/L) 2-4 gün sonra tekrarlandı ve β -hCG değeri <1500 U/mL olduğunda transvajinal USG ile kavite içerisinde gebelik kesesi varlığı araştırıldı. Gebelik durumunda luteal faz desteği 10-12. haftaya kadar sürdürüldü. Araştırmamızda USG ile fetal kalp atışı müspet olanlar klinik gebelik pozitif olarak tanımlanmıştır.

Açıklanamayan infertilite nedeni ile İVF-ET uygulanan hastalar abdominal ya da jinekolojik cerrahi öyküleri sorgulanmış, İVF tedavisi öncesi histeroskopi yapılma durumları da kaydedilmiştir.

3.4. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS Statistics 22 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük şeklinde; kategorik değişkenler ise

olgu sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir. Değişkenlerin dağılımı ve normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarının istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarının karşılaştırılmasında; Bağımsız Örneklem T-Testi ve Ki-kare testleri kullanılmıştır. Nicel verilerin değerlendirilmesinde Pearson'un ve Spearman'in korelasyon testleri kullanılmıştır. Aynı zamanda ROC (reciever operating characteristic curve) eğrileri oluşturularak araştırılan parametrelerin prediktif değerleri karşılaştırıldı. Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanılarak ikili bağımsız değişkenler üzerinde etkili olan risk faktörleri derecelendirilerek değerlendirildi. Her bir değişken için %95 güven aralığı hesaplanıp $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedavi Kliniği'nde Ocak 2007 ve Aralık 2019 tarihleri arasında açıklanamayan infertilite tanısı ile infertilite tedavisi ve İVF-ET tedavisi almış hastalarda gebelik sonucunu etkileyen prognostik faktörlerin incelendiği bu çalışmada araştırmaya dahil edilme kriterlerine sahip toplam 789 kadın hasta değerlendirildi. Siklus başına klinik gebelik oranı %19,8 (N=156) olarak bulundu

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 19-40 (yıl) aralığındaydı ve yaş ortalaması $31,2 \pm 4,9$ (yıl) olarak hesaplandı. Klinik gebeliğin meydana geldiği gruptaki hastaların yaş ortalaması $31,1 \pm 4,4$ (yıl) iken gebeliğin oluşmadığı gruptaki hastaların yaş ortalaması $31,6 \pm 5,2$ (yıl) olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastaların beden kitle indeksleri $15,2-42 \text{ kg/m}^2$ aralığındaydı ve ortalaması $26,1 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ olarak ölçüldü. Klinik gebeliğin meydana geldiği gruptaki hastaların beden kitle indeksi ortalaması $25,9 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ iken gebeliğin oluşmadığı gruptaki hastaların beden kitle indeksi ortalaması $26,2 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı.

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastaların ortalama infertilite süresi 65 ± 46 ay olarak belirlendi. Klinik gebeliğin meydana geldiği grupta ortalama infertilite süresi 63 ± 48 ay iken gebeliğin oluşmadığı grupta ise 66 ± 48 ay olarak saptandı. Gebelik elde edilen grupla gebelik elde edilmeyen grup karşılaştırıldığında; hastaların yaşları, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, beden kitle indeksleri ve infertilite süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastaların demografik verilerinin çalışma alt gruplarına göre dağılımı Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

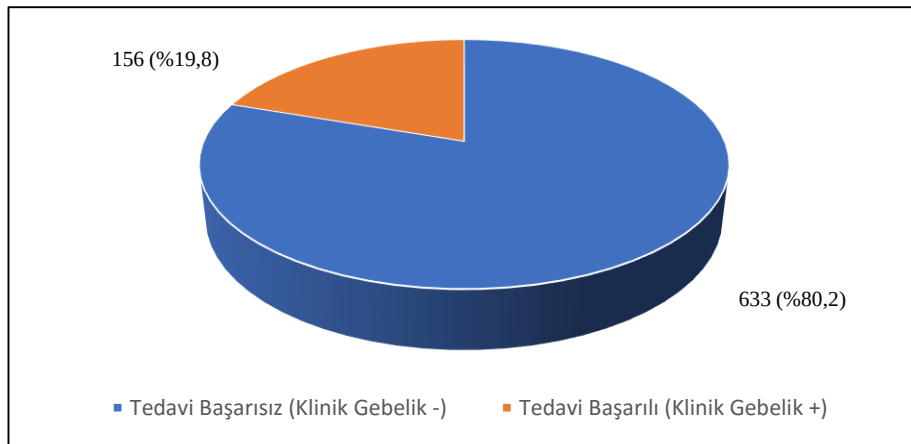
Tablo 4.1. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İVF-ET Tedavisi Uygulanan Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı

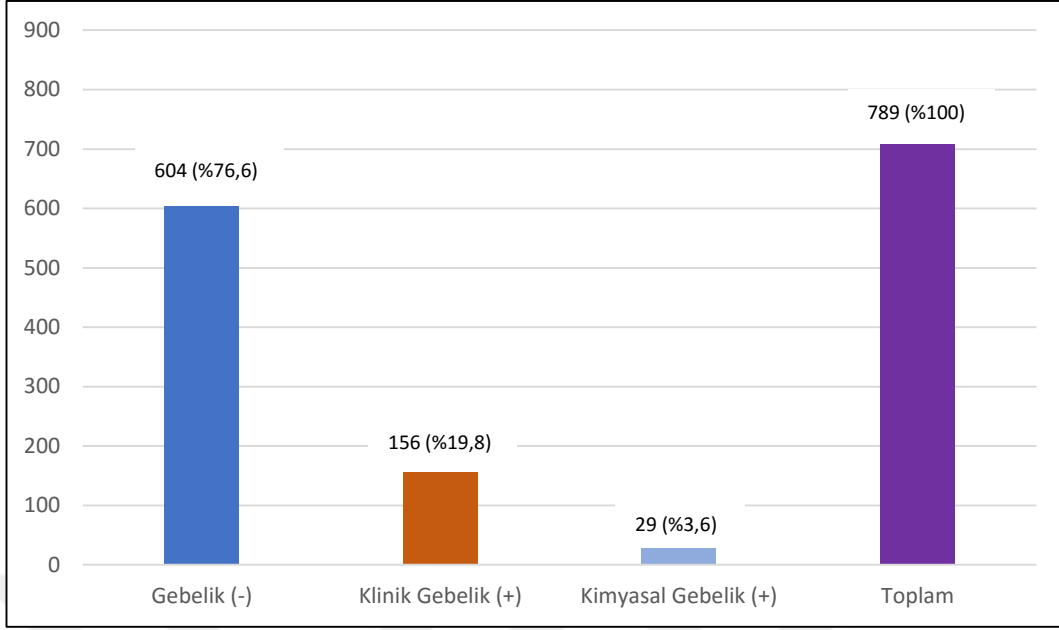
	Klinik Gebelik (-) n=633 (%80,2)	Klinik Gebelik (+) n=156 (%19,8)	Toplam n=789 (%100)	p
Yaş (yıl)	31,6±5,2	31,1±4,4	31,2±4,9	0,868 ^T
Boy (cm)	159,2±6,1	158,5±6,5	159,1±6,3	0,205 ^T
Vücut Ağırlığı (kg)	66,9±12,5	65,3±12	66,5±12,5	0,152 ^T
VKİ (kg/m ²)	26,2±4,7	25,9±4,6	26,1±4,6	0,505 ^T
İnfertilite Süresi (ay)	66±48	63±48	65±46	0,493 ^T

Sonuçlar ortalama (n) olarak verilmiştir. VKİ: Beden Kitle İndeksi. T: Student's T-Test

4.2. TANIMLAYICI BULGULAR

Açıklanamayan infertilitesi olan 789 kadın hastaya uygulanan İVF-ET tedavisi sonucunda β -hCG pozitifliği saptanan 185 hastanın (%23,4), 156'sında (156/789 %19,8) hastada ultrasonografide fetal kalp atımı pozitif olup klinik gebelik meydana geldi. Hastaların 29 (29/789, %3,7)'unda klinik gebelik oluşmadı, kimyasal gebelik olarak kabul edildi. Hastaların 604'ünde (%76,6) ise β -hCG negatif olarak izlendi. Biyokimyasal gebelikler de eklendiğinde toplam 633 (%80,2) hastada klinik gebelik oluşmadı ve tedavi başarısız olarak kabul edildi. (Şekil 4.1, Şekil 4.2). Açıklanamayan infertilitesi olan 789 kadın hastaya uygulanan İVF-ET tedavisinde 37 hastada (37/789, %4,7) siklus iptali gerçekleşti. Tedavi uygulanan 5(5/789, %0,6) hastada OHSS gelişmesi üzerine tedaviye son verildi.

**Şekil 4.1.** İVF-ET Tedavisi Sonrasında Gebelik Durumunun Dağılımı-1



Şekil 4.2. İVF-ET Tedavisi Sonrasında Gebelik Durumunun Dağılımı-2

4.3. OVER REZERVİNE İLİŞKİN LABORATUVAR VE ULTRASONOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya katılan açıklanamayan infertilitesi olan hastaların over rezervleri; menstrüel siklusun 3. gününde ölçülen bazal hormon düzeyleri ve USG aracılığıyla ölçülen antral folikül sayıları ile değerlendirildi (Tablo 4.2). İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin olduğu gruptaki hastalarda 3. gündeki bazal serum FSH düzeylerinin; klinik gebeliğin oluşmadığı hastalardaki bazal serum FSH ölçümlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($7,6 \pm 3,3$ vs $9 \pm 5,1$ IU/L, $p < 0,001$). İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin olduğu gruptaki hastalarda bazal serum AMH ölçümlerinin; klinik gebeliğin oluşmadığı hastalardaki bazal serum AMH ölçümlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($5,1 \pm 3,6$ vs $3,3 \pm 2,1$ ng/mL, $p < 0,001$). İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin olduğu ve klinik gebeliğin oluşmadığı her iki grup arasında; 3.gün ölçülen bazal serum LH ve E2 düzeyleri ve antral folikül sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İVF-ET Tedavisi Uygulanan Hastaların Over Rezervi Değerlendirilmesi

	Klinik Gebelik (-)	Klinik Gebelik (+)	p
3.gün FSH (IU/L)	9±5,1	7,6±3,3	<0,001 ^T
3.gün LH (IU/L)	5,3±3,3	4,8±2,8	0,069 ^T
3.gün E2 (ng/L)	49,8±33	55,3±53	0,232 ^T
AMH (ng/mL)	3,3±2,1	5,1±3,6	<0,001 ^T
Antral Folikül Sayısı	10±6,8	11,2±6,9	0,053 ^T

Sonuçlar ortalama (n) olarak verilmiştir. T: Student's T-Test. FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Luteinleştirici hormon, E2: Östradiol, AMH: Anti Mullerian Hormon

Çalışmaya katılan hastalardaki açıklanamayan infertilitenin değerlendirilmesinde erkek faktörüne ait erkek yaşı, sperm sayısı, sperm motilitesi, toplam progresif sperm sayısı ve sperm morfolojisi değerlendirilmesi Tablo 4.3'te belirtilmiştir.

İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu ve klinik gebeliğin oluşmadığı her iki grup arasında erkek yaşı, sperm sayısı, sperm motilitesi, toplam progresif sperm sayısı ve sperm morfolojisi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle İVF-ET Tedavisi Uygulanan Hastalarda Erkek Faktörüne Ait Değerlendirmeler

	Klinik Gebelik (-)	Klinik Gebelik (+)	p
Erkek Yaşı (yıl)	34,2±5,4	34,1±4,6	0,745 ^T
Sperm Sayısı (10 ⁶)	62,1±35,7	60,9±37	0,66 ^T
Total Progresif Sperm Sayısı (10 ³)	47,2±59,6	45,8±69,7	0,791 ^T
Sperm Motilitesi (A+B %)	71±22,6	73,4±19,6	0,223 ^T
Sperm Morfolojisi (% normal morfoloji)	14,8±6,4	11±6,2	0,25 ^T

Sonuçlar ortalama (n) olarak verilmiştir. T: Student's T-Test

İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu gruptaki hastalarda gonadotropin kullanım süresi, HCG gününde 15-17 mm ve ≥ 17 mm çapında ölçülen folikül sayısı, ICSI yapılan oosit sayısı, oosit kalite indeksi ve ET günü progesteron ölçümleri klinik gebeliğin oluşmadığı gruptaki hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,05$; $p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Ovulasyon İndüksiyonu Sonucundaki Over Cevabına Göre Fertilizasyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Klinik Gebelik (-)	Klinik Gebelik (+)	p
Stimülasyon süresi (gün)	11,7±7,8	13,3±8,3	0,031^T
Gonadotropin başlangıç dozu (IU)	244±81,5	244,1±75,2	0,346 ^T
Gonadotropin total dozu (IU)	2262±924	2377±862	0,714 ^T
Gonadotropin başlangıç dozu	116,7±57,7	119,7±56,2	0,503 ^T
Son gonadotropin dozu	124,6±61,5	126,3±57,4	0,701 ^T
HCG tedavi süresi	9,8±1,7	9,77±1,8	0,460 ^T
HCG günü E2 (ng/L)	2102±1364	2310±1403	0,109 ^T
HCG günü Progesteron (ng/mL)	0,7±0,6	0,7±0,2	0,485 ^T
HCG gününde follikül sayısı			
10-14 mm çapında follikül sayısı	4,9±4	4,8±3,7	0,841 ^T
15-17 mm çapında follikül sayısı	3±2,6	3,6±2,8	0,025^T
≥17 mm çapında follikül sayısı	2,7±2,3	3,3±2,7	0,014^T
OPU gününde E2	6,3±4,6	7,1±5,4	0,066 ^T
OPU gününde LH	7,6±5,01	8,4±4,5	0,075 ^T
OPU gününde Progesteron	4,98±0,92	5,1±0,73	0,061 ^T
Toplam oosit sayısı	12,64±8,21	12,08±6,62	0,676 ^T
Matür oosit sayısı	9,52±5,94	8,66±4,05	0,284 ^T
ICSI yapılan oosit sayısı	3,71±0,73	3,93±0,58	0,001^T
Oosit kalite indeksi	3,72±0,72	4,03±0,57	<0,001^T
ET günü E2	1385±789	1487±1114	0,272 ^T
ET günü	2,48±0,71	2,44±0,5	0,449 ^T
ET günü Progesteron	2,13±0,28	2,21±0,4	0,031^T
2PN sayısı	5,4±3,98	6±4,18	0,364 ^T

*Sonuçlar ortalama (n) olarak verilmiştir. GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, HCG: İnsan Koryonik Gonadotropini, E2: Östradiol, LH: Lüteinleştirici hormon, OPU: Oosit toplama, ICSI: Intrastoplazmik sperm enjeksiyonu, ET: Embriyo Transferi, 2PN: Pronuclear Stage-2

Toplam 789 hastanın %57,6'sına antagonist, %36,7'sine long luteal, %5,7'sine flare-up protokol uygulanmıştır. İVF-ET tedavisi alan, antagonist protokol uygulanan 454 hastanın, 382 (%84,1)'sinde gebelik meydana gelmemiş, 72 (%15,9)'sinde gebelik oluşmuştur. Long luteal protokol uygulanan 290 hastanın 216 (%74,5)'sında gebelik meydana gelmemiş, 74 (%25,5)'ünde gebelik oluşmuştur. Flare-up protokol uygulanan 45 hastanın, 35 (%77,8)'inde gebelik meydana gelmemiş, 10 (%22,2)'unda gebelik oluşmuştur. İVF-ET tedavisinde uygulanan agonist ve antagonist tedaviler arasında; en yüksek klinik gebelik meydana gelme oranının long luteal tedavi uygulanmasında olduğu ve bunu sırasıyla flare-up ile antagonist tedavinin izlediği, istatistiksel anlamlı düzeyde farklı olarak belirlenmiştir ($p<0,05$), (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Klinik Gebelik Oranlarının Agonist ve Antagonist Tedavilere Göre Dağılımı

	Antagonist	Long Luteal	Flare-Up
Klinik Gebelik (-)	382 (%84,1)	216 (%74,5)	35 (%77,8)
Klinik Gebelik (+)	72 (%15,9)	74 (%25,5)	10 (%22,2)

4.4. GEÇİRİLMİŞ CERRAHİ ÖYKÜSÜNE İLİŞKİN BULGULAR

Açıklanamayan infertilite nedeniyle İVF-ET uygulanan hastaların geçirilmiş abdominal veya jinekolojik cerrahi öyküleri açısından klinik gebelik meydana gelme oranları Tablo 4.6’da değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda histeroskopi yapılan hastalarda İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluşma oranı, histeroskopi yapılmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.6. İVF-ET Uygulanan Hastaların Geçirilmiş Abdominal veya Jinekolojik Cerrahi Öyküleri Açısından Klinik Gebelik Meydana Gelme Oranları

		Klinik Gebelik (-)		Klinik Gebelik (+)		p
		n	(%)	n	(%)	
Laparotomi	yok	408	(74,0%)	143	(26,0%)	0,18 ^{x2}
	var	57	(81,4%)	13	(18,6%)	
Laparoskopi	yok	400	(76,0%)	126	(24,0%)	0,115 ^{x2}
	var	65	(68,4%)	30	(31,6%)	
Histeroskopi	yok	383	(76,8%)	116	(23,2%)	0,029 ^{x2}
	var	82	(67,2%)	40	(32,8%)	
Jinekolojik Cerrahi	yok	320	(76,6%)	98	(23,4%)	0,167 ^{x2}
	var	145	(71,4%)	58	(28,6%)	
Over Cerrahisi	yok	446	(75,5%)	145	(24,5%)	0,135 ^{x2}
	var	19	(63,3%)	11	(36,7%)	
Uterus Cerrahisi	yok	407	(75,7%)	131	(24,3%)	0,259 ^{x2}
	var	58	(69,9%)	25	(30,1%)	

Sonuçlar ortalama (n%) olarak verilmiştir. X²: Ki-kare Analizi

Tablo 4.7. İVF-ET Uygulanan Hastaların Geçirilmiş Laparotomi Nedenleri

Laparotomi	n	%
Sezaryen	39	%55,7
Over Kistektomi	4	%5,8
Myomektomi	6	%8,6
GİS Cerrahisi	12	%17,1
Ooferektomi	4	%5,8
Salpenjektomi	3	%4,2
Böbrek Operasyonu	1	%1,4
Ektopik Gebelik Operasyonu	1	%1,4
Toplam		
Laparotomi (+)	70	%11,3
Laparotomi (-)	551	%88,7

Sonuçlar ortalama (n%) olarak verilmiştir.

Tablo 4.8. Myomektomi Yapılan Hastalarda İVF-ET Sonuçları

	Myomektomi Var	p
Klinik Gebelik (-)	5 (%83,3)	
Klinik Gebelik (+)	1 (%16,7)	0,621 ^{X2}

Sonuçlar ortalama (n%) olarak verilmiştir. X²: Ki-kare Analizi

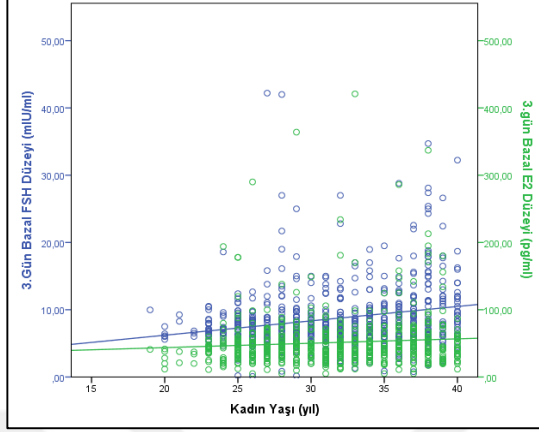
Laparotomi yapılan 70 hastanın çoğu daha önce geçirilmiş sezeryan öyküsü ve gastrointestinal sistem cerrahisi idi (Tablo 4.7). Myomektomi yapılan 6 hastanın takip ve İVF-ET tedavileri sonucu sadece 1(%16,7) klinik gebelik izlendi (Tablo 4.8).

4.5. FERTİLİZASYON ÜZERİNDE BELİRLEYİCİ OLAN VERİLERE İLİŞKİN KORELASYONLAR

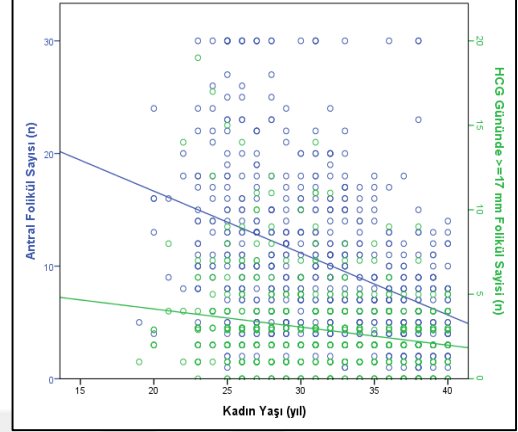
4.5.1. Yaşa İlişkin Korelasyonlar

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda yaş ile 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=0,215$); yaş ile 3. gün ölçülen bazal serum E2 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde olup ($p<0,05$; $r=0,083$), yaş artışı ile birlikte serum 3. gün E2 ve FSH düzeyi artmaktadır. Yaş ile AFC arasında negatif yönde orta düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,404$); yaş ile HCG günü E2 düzeyleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,157$); yaş ile HCG günü ≥ 17 mm çapında ($p<0,001$; $r=-0,219$), 15-17 mm çapında ($p<0,001$; $r=-0,233$) ve 10-14 mm çapında ($p<0,001$; $r=-0,253$) ölçülen folikül sayıları arasında negatif yönde zayıf düzeyde; yaş ile ICSI yapılan oosit sayısı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,05$; $r=-0,086$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 4.3-4.7).

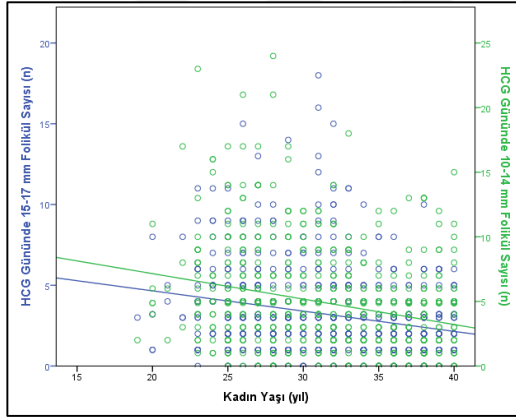
Yaş ile birlikte AFC, hCG günü her çapta follikül sayısı ve ICSI yapılan oosit sayısı azalmaktadır.



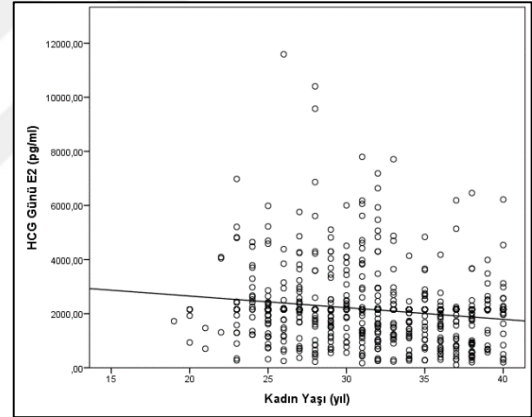
Şekil 4.3. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-1



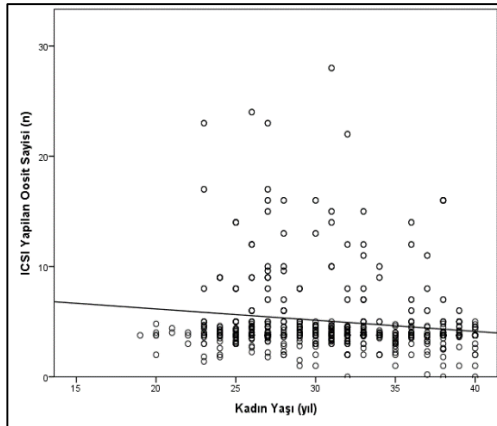
Şekil 4.4. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-2



Şekil 4.5. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-3



Şekil 4.6. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-4

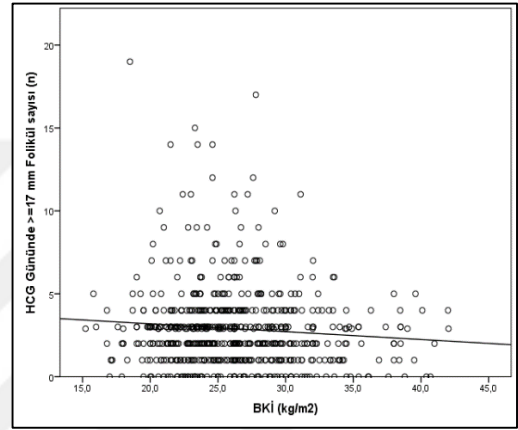
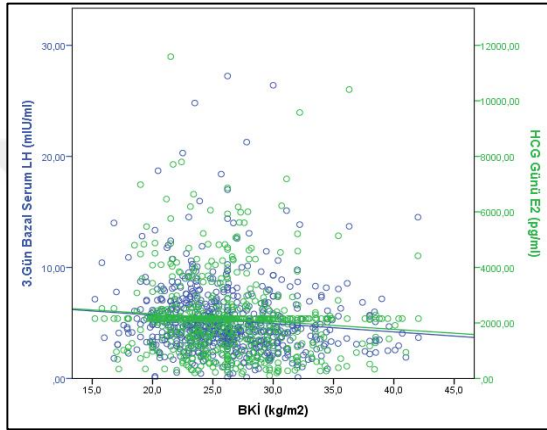


Şekil 4.7. Yaşa İlişkin Korelasyon Grafiği-5

4.5.2. VKİ'ye İlişkin Korelasyonlar

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda BKİ ile HCG günü E2 düzeyleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,05$; $r=-0,095$); BKİ ile HCG günü ≥ 17 mm çapında ölçülen folikül sayıları arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,05$; $r=-0,089$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 4.8, 4.9).

Hastanın VKİ'si arttıkça OPU'ya hazır folikül sayılarında azalma olduğu saptandı.

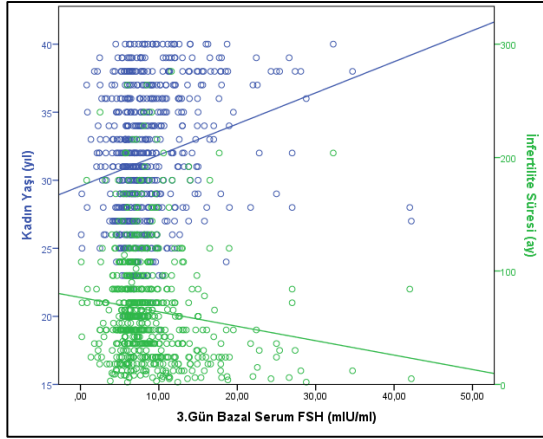


Şekil 4.8. VKİ'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1 Şekil 4.9. VKİ'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2

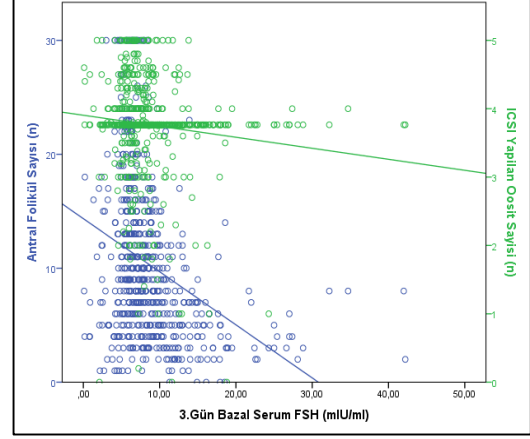
4.5.3. Bazal Serum FSH Düzeyine İlişkin Korelasyonlar

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi ile hastaların yaşı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=0,215$); 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi ile AFC arasında negatif yönde orta düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,331$); 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi ile HCG günü E2 düzeyleri arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,250$); 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi ile HCG günü ≥ 17 mm çapında ($p<0,001$; $r=-0,180$), 15-17 mm çapında ($p<0,001$; $r=-0,276$) ve 10-14 mm çapında ($p<0,001$; $r=-0,231$) ölçülen folikül sayıları arasında negatif yönde zayıf düzeyde; 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi ile ICSI yapılan oosit sayısı arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,05$; $r=-0,111$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 4.10-4. 3).

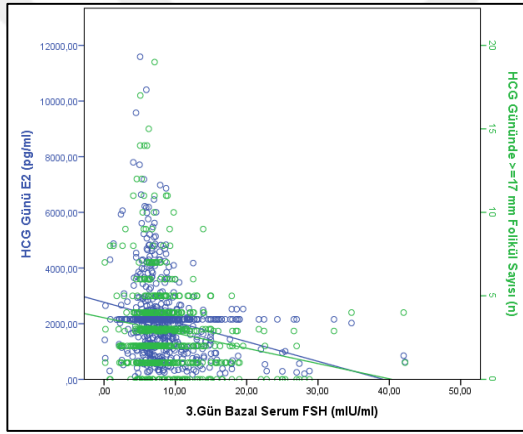
Bazal serum FSH'sı arttıkça AFC ile beraber ölçülen tüm boyutlardaki folikül sayılarının azaldığı izlenmiştir.



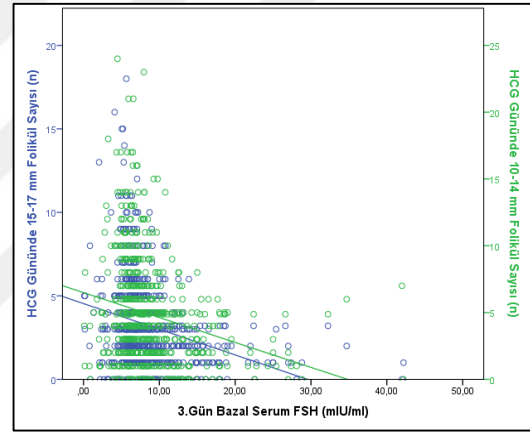
Şekil 4.10. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1



Şekil 4.11. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2



Şekil 4.12. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-3

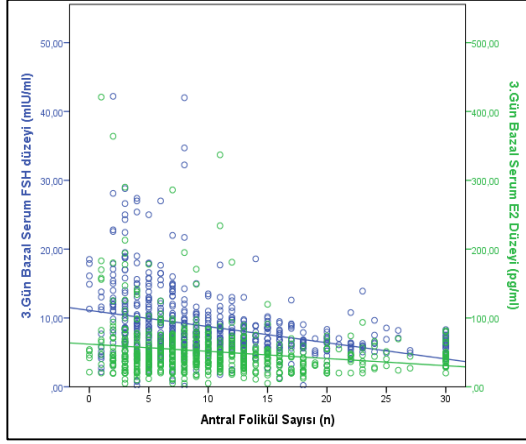


Şekil 4.13. FSH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-4

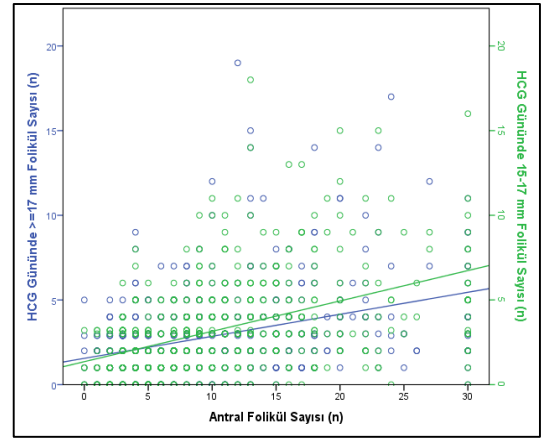
4.5.4. Antral Folikül Sayısına İlişkin Korelasyonlar

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda AFC ile 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,331$); AFC ile 3. gün ölçülen bazal serum E2 düzeyi arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,181$); AFC ile HCG günü ≥ 17 mm çapta ($p<0,001$; $r=0,361$), 15-17 mm çapında ($p<0,001$; $r=0,454$) ve 10-14 mm çapında ölçülen folikül sayıları arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p<0,001$; $r=0,450$) istatistiksel anlamlı korelasyon belirlendi (Şekil 4.14, 4.15).

Bazal serum FSH'ı ile izlenen AFC arasında negatif korelasyon izlenirken, AFC arttıkça her boyuttaki folikül sayılarının arttığı gözlemlendi.



Şekil 4.14. AFS'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1



Şekil 4.15. AFS'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2

İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebelik meydana gelenler ile klinik gebelik meydana gelmeyenler arasında antral folikül sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Antral Folikül Sayısının İVF-ET Tedavi Sonuçları Açısından Dağılımı

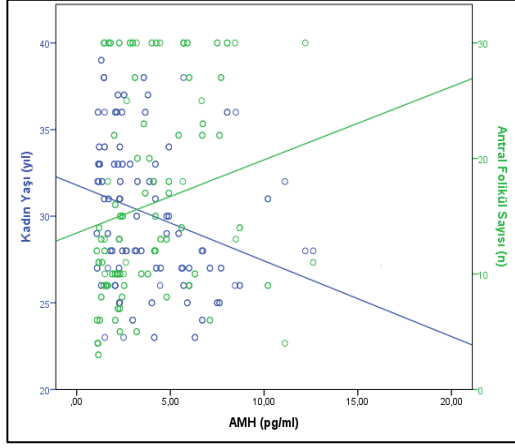
	Klinik Gebelik (-)	Klinik Gebelik (+)	P
Antral Folikül Sayısı (n)	11,58±7,77	11,24±6,95	0,612 ^T

Sonuçlar ortalama (n) olarak verilmiştir. T: Student's T-Test

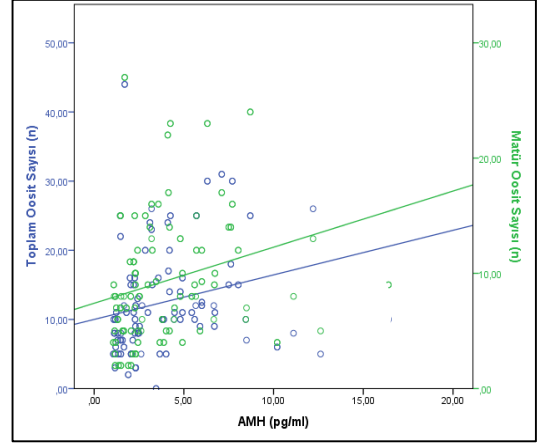
4.5.5. AMH'ye İlişkin Korelasyonlar

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda serum AMH düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,292$); serum AMH düzeyleri ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p<0,05$; $r=0,209$); serum AMH düzeyleri ile toplam oosit sayısı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p<0,05$; $r=0,232$); serum AMH düzeyleri ile matür oosit sayısı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,001$; $r=0,249$); serum AMH düzeyleri ile ICSI yapılan oosit sayısı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ($p=0,001$; $r=0,251$); istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 4.16-4.19).

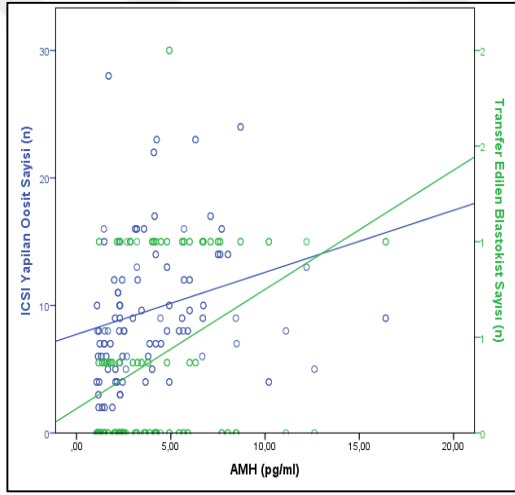
AMH değeri izlenen ovaryan cevapla zayıf düzeyde pozitif korelasyonu görüldü.



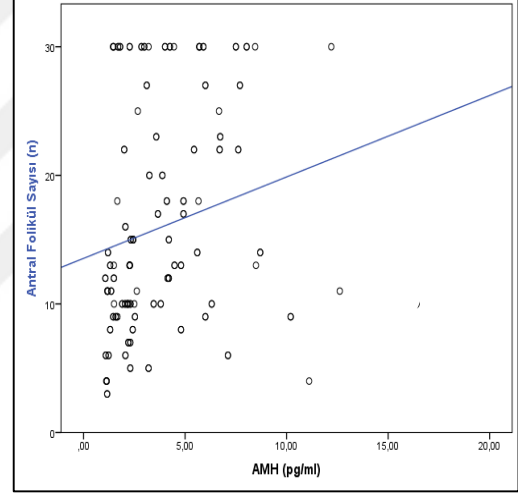
Şekil 4.16. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-1



Şekil 4.17. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-2



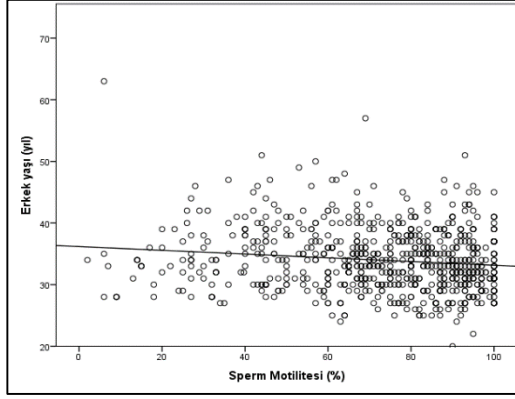
Şekil 4.18. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-3



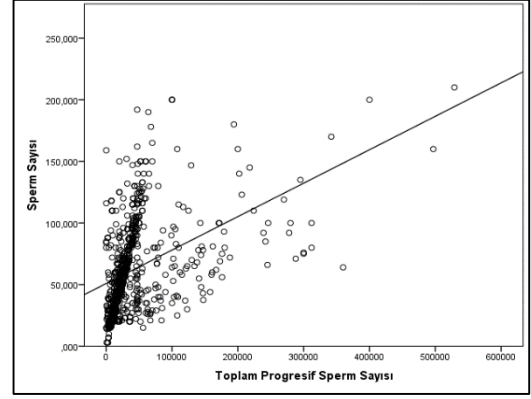
Şekil 4.19. AMH'ye İlişkin Korelasyon Grafiği-4

4.5.6. Erkek Faktörüne İlişkin Korelasyonlar

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda erkek yaşı ile sperm motilitesi arasında negatif yönde zayıf düzeyde ($p<0,001$; $r=-0,149$); sperm sayısı ile toplam progresif sperm sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde ($p<0,001$; $r=0,437$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (Şekil 4.20, 4.21).



Şekil 4.20. Yaş-Sperm Motilitesi Korelasyon Grafiği-1



Şekil 4.21. Sperm Sayısı-TPSS Korelasyon Grafiği-2

Sperm sayısı ve toplam progresif sperm sayısı arttıkça ile klinik gebelik oluşma oranının arttığı izlenmiştir.

4.6. FERTİLİZASYON ÜZERİNDE BELİRLEYİCİ OLAN VERİLERE İLİŞKİN CUT OFF DEĞERLERİ

Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda kadın yaşı, 3. gün ölçülen serum bazal LH ve E2 düzeyi, VKİ, antral folikül sayısı, erkek yaşı, sperm sayısı, toplam progresif sperm sayısı, sperm morfolojisi ve sperm motilitesi açısından klinik gebeliğin oluştuğu ve oluşmadığı gruplar arasında istatistiksel anlamlı cut off değeri belirlenemedi ($p < 0,05$).

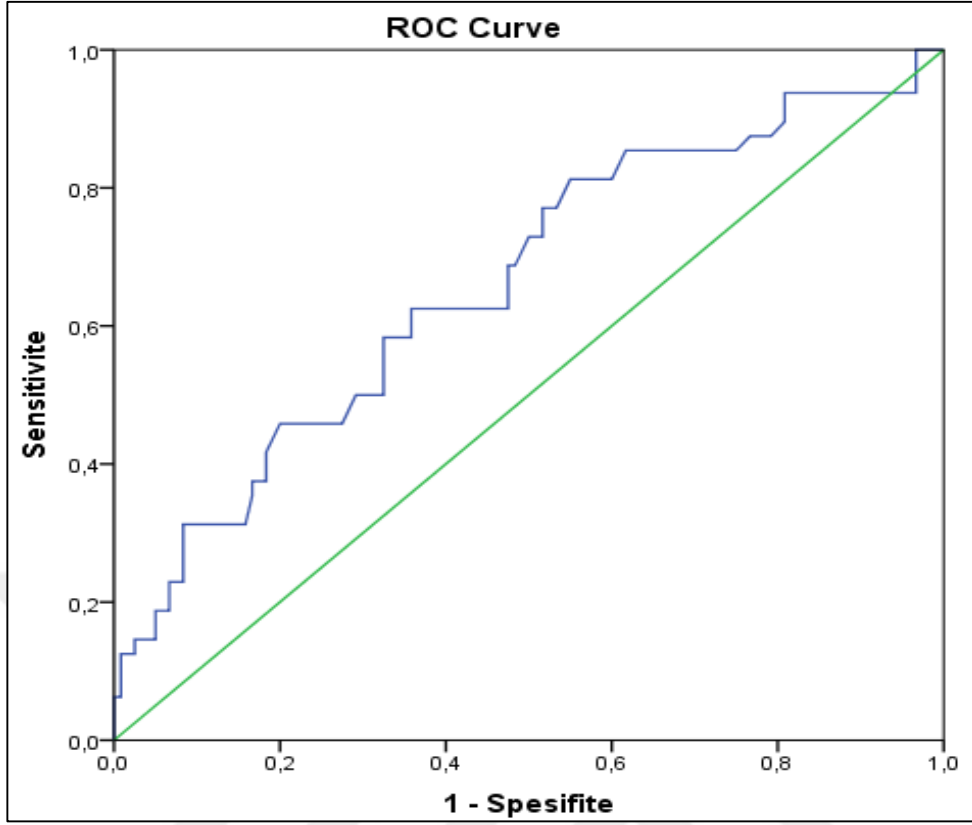
Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda klinik gebeliğin oluştuğu ve oluşmadığı gruplar arasında serum AMH düzeyleri açısından cut off değeri 3,34 ng/mL olarak belirlendi ($p = 0,001$). (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. AMH Ölçümleri İçin ROC Curve Analizi Sonuçları

	AUC	%95 CI	Cut Off	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	p
AMH	0,661	0,568- 0,754	3,34 ng/mL	62,5	37,5	0,001

AUC (Area Under Curve): ROC eğrisi altında kalan alan, CI (Confidence Interval): Güven aralığı, AMH: Anti-Müllerian Hormon

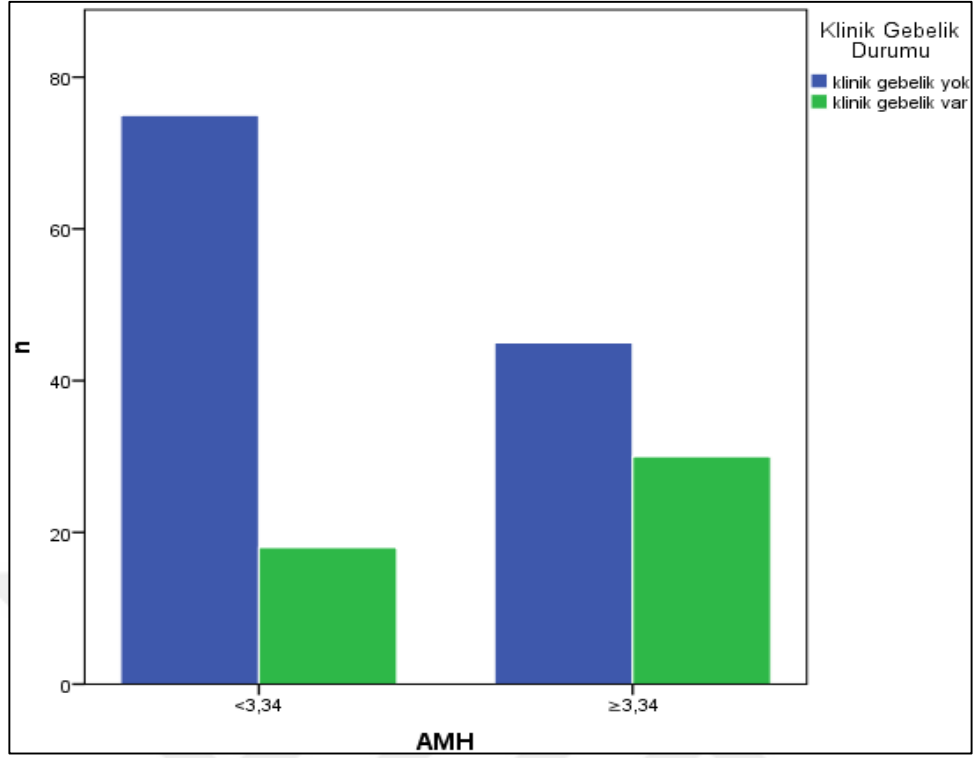
Serum AMH 3,34 ng/mL cut off değeri için; duyarlılık %62,5; özgüllük %37,5 ve elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %66,1 olarak belirlendi (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Klinik Gebelik Durumuna Göre Serum AMH Düzeyleri İçin ROC Curve Eğrisi

Klinik gebelik oluşanlar ve oluşmayanlar arasında; serum AMH cut off (3,34 ng/mL) değeri ve cut off değerine en yakın iki değer (3 ve 4 ng/mL) açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$; Tablo 4.11).

Klinik gebelik oluşanlar ve oluşmayanların serum AMH cut off değerine göre dağılımı Şekil 4.23'te gösterildi.



Şekil 4.23. Serum AMH Cut Off Değerine Göre Klinik Gebelik Durumunun Dağılımı

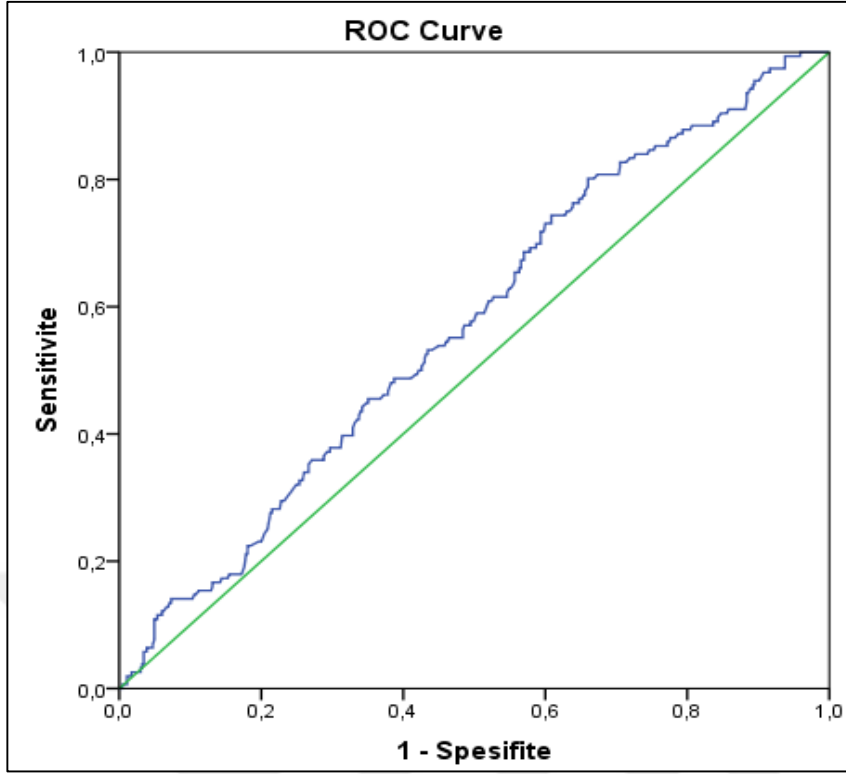
Açıklanamayan infertilite tanısı olan ve İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda klinik gebeliğin oluştuğu ve oluşmadığı gruplar arasında 3. gün bazal serum FSH düzeyleri açısından cut off değeri 7,26 IU/L olarak belirlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. FSH Ölçümleri İçin ROC Curve Analizi Sonuçları

	AUC	%95 CI	Cut Off	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	p
FSH	0,571	0,520-0,621	7,26 IU/L	53,8	45,8	<0,05

AUC (Area Under Curve): ROC eğrisi altında kalan alan, CI (Confidence Interval): güven aralığı, FSH: Folikül stimüle edici hormon

Klinik gebelik durumuna göre 3. gün ölçülen bazal serum FSH için cut off noktası 7,26 IU/L olarak saptandı ($p < 0,05$) ve bu cut off değeri için; duyarlılık %53,8; özgüllük %45,8 ve elde edilen ROC eğrisi altında kalan alan %57,1 olarak belirlendi (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Klinik Gebelik Durumuna Göre Serum FSH Düzeyleri İçin ROC Curve Eğrisi

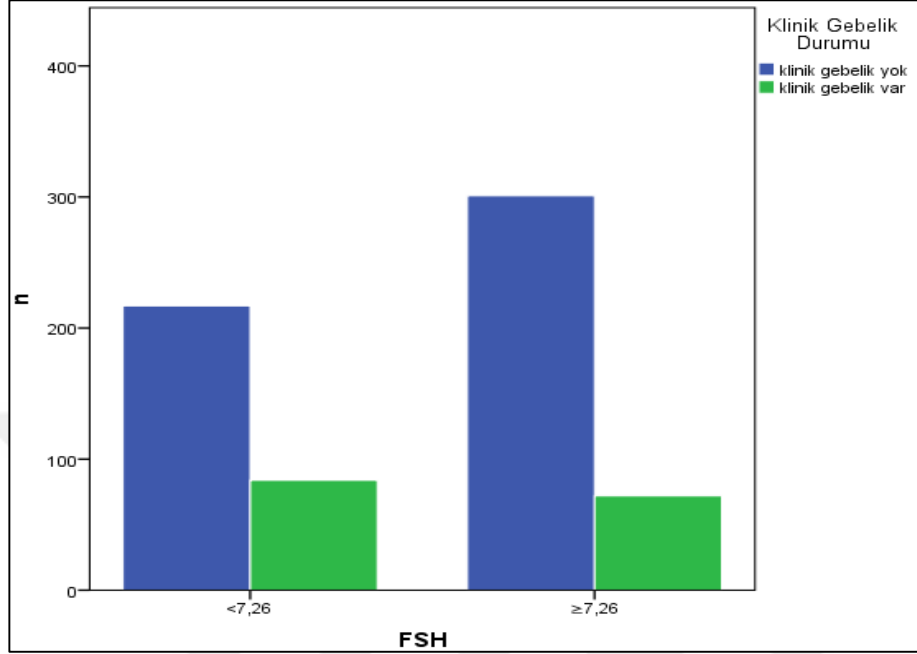
Klinik gebelik oluşmalar ve oluşmayanlar arasında; 3. gün bazal serum FSH cut off değeri (7,26 IU/L) açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Cut off değerinin 9 IU/L kabul edildiği durumda ise klinik gebelik oluşma oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$), (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Klinik Gebelik Durumu ile FSH Ölçümlerinin Cut Off Değeri Arasındaki İlişki

		Klinik Gebelik (-)		p
		n(%)	Klinik Gebelik (+) n(%)	
FSH	<7,26	270 (34,2%)	84 (10,6%)	0,012^{x2}
	≥7,26	363 (46%)	72 (9,1%)	
FSH	<9	301 (48,5%)	120 (19,3%)	0,005^{x2}
	≥9	164 (35,3%)	36 (23,1%)	

Sonuçlar ortalama (n%) olarak verilmiştir. X²: Ki-kare Analizi, FSH: Folikül stimüle edici hormon

Klinik gebelik oluştanlar ve oluştmayanların 3. gün bazal serum FSH cut off değeriine göre dağılımı Şekil 4.25'te gösterildi.



Şekil 4.25. Serum FSH Cut Off Değerine Göre Klinik Gebelik Durumunun Dağılımı

4.7. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Açıklanamayan infertilitesi olan gebelerde İVF-ET tedavisi sonucundaki klinik gebelik oluşması üzerine etkisi araştırılmak istenen yaş, VKİ, AMH, FSH, AFC, erkek yaşı, sperm sayısı, toplam progresif sperm sayısı, sperm motilitesi ve sperm morfolojisi Binary Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirildi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Klinik Gebelik Üzerine Etkisi Olan Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

	p	ODDS	%95 CI	
			Lower	Upper
Yaş	0,868	0,997	0,962	1,033
VKİ	0,633	0,991	0,954	1,029
AMH ($\geq 3,34$)	0,024*	1,245	1,017	1,525
FSH ($\leq 7,26$)	0,042*	1,077	0,781	1,103
Antral Folikül Sayısı	0,611	0,994	0,961	1,017
Erkek Yaşı	0,810	1,004	0,969	1,041
Sperm Sayısı	0,657	0,999	0,993	1,004
Sperm Motilitesi	0,313	1,005	0,996	1,013
Toplam Progresif Sperm Sayısı	0,431	1,000	1,000	1,000
Sperm Morfolojisi	0,012	0,964	0,936	0,992

p<0,05, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AMH: Anti-Müllerian Hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon

Çalışmamızda; açıklanmayan infertilite nedeniyle İVF-ET tedavisi uygulanan hastalarda klinik gebelik oluşması üzerinde serum AMH ve 3. gün bazal serum FSH düzeylerinin istatistiksel anlamlı bir model oluşturduğu saptandı ($p<0,05$). Modelin açıklayıcılık katsayısı %64,2'dir.

Oluşturulan lojistik regresyon analiz modeline göre: Serum AMH düzeyi 3,34 ng/mL ve daha yüksek olan olgularda klinik gebelik görülme oranı 1,245 katına; bazal serum FSH düzeyi 7,26 IU/L ve daha düşük olan olgularda ise klinik gebelik görülme oranı 1,077 katına çıkmaktadır.

AMH ve FSH düzeyleri klinik gebelik üzerinde etkili bağımsız birer risk faktörüdürler.



5. TARTIŞMA

Kadınların yaklaşık %40'ında ve çiftlerin %8-28'inde infertilite nedeni bulunamamakta ve açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır. Bu çalışma ile açıklanamayan infertilite tanısı olan çiftlerde İVF-ET sonuçları ve İVF-ET başarısını etkileyen prognostik faktörler incelendi.

Açıklanamayan infertilite tanısı olan çiftlerde siklus başına %2-4 oranında spontan gebelik gelişebildiği bildirilmiştir (166). Yapılan bir çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan İVF-ET tedavisi için bir sene bekleyen çiftlerin gebe kalma oranı %13 olarak bulunmuştur (167). Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde İVF-ET tedavisi ile yüksek gebelik oranları elde edilir. Bizim çalışmamızda da açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda İVF-ET tedavisi sonrasında gebelik oranı %19,8 olarak bulundu. Türkyılmaz ve arkadaşları, 132 tedavi siklusunda, siklus başına gebelik oranı %16,6, hasta başına gebelik oranı %21,7 olarak bulmuşlardır (168). Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımıza en yakın sonuçlardır. Guzick ve arkadaşları 1998 yılında açıklanamayan infertilite olgularında İVF-ET sonrası klinik gebelik gelişme oranını %20,7 olarak bildirmişlerdir (110). Reindollar ve arkadaşları ise 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında açıklanamayan infertilitede İVF-ET sonrası klinik gebelik gelişme oranını %39,5 olarak bildirmişlerdir (114). 2012 yılında yayınlanan bir Cochrane analizinde, açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde İVF-ET diğer tedavi yöntemleri ile etkinlik açısından karşılaştırılmış, canlı doğum oranları İVF-ET'de bekleme yaklaşımına göre belirgin yüksek bulunmuştur (%45,8 vs %3,7)(169). Çalışmalarda İVF-ET başarı oranları arasında farklılıklar görülmektedir. Bu farklılığın sebepleri, çalışmaya alınan hastaların heterojen olması, hasta sayılarındaki, infertilite nedenlerindeki farklılıklar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerdeki değişkenlikler olabilir. Açıklanamayan infertilite olgularında İVF-ET başarı oranlarının yeni yapılan çalışmalarda, önceki yıllardaki çalışmalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum İVF-ET tedavisinde yıllar içerisinde meydana gelen ilerlemeler ile açıklanabilir.

Çalışmamızda İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin olduğu hastalar ile gebelik gelişmeyen hastalar arasında yaş, infertilite süresi, boy, ağırlık ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak VKİ arttıkça HCG

günü ≥ 17 mm $\varnothing$ nda ölçülen folikül sayılarında anlamlı düzeyde azalma olduğunu bulduk. Çalışmamızda kadın yaşı ile bazal serum FSH düzeyi arasında pozitif yönde zayıf korelasyon, bazal serum E2 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon, antral folikül sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon, folikül sayısı ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Maternal obezitenin yardımcı üreme tekniklerinin başarısı üzerine olumsuz etkileri yanı sıra, kısa vadede kilo vermenin (≥ 3 kg) elde edilen metafaz II oosit oranını arttırdığı gösterilmiştir (103). Bir meta analizde, vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 25 olduğu kadınlarda yardımcı üreme teknikleri ile sağlanan gebelik oranının azaldığı, bu kadınlarda düşük oranının ve gonadotropin gereksiniminin ise arttığı saptanmıştır (170). Fertilitede yaş önemli faktörlerden biridir. Kadınlarda artan yaşla birlikte over fonksiyonlarında azalma olur ve 35 yaşından sonra kaliteli oosit sayısı azalır (171). Benzer bir çalışmada kadın yaşı ve VKİ'nin İVF-ET tedavisi sonrasında gebelik elde etme başarısı üzerinde etkisinin olduğunu bulunmuşlardır (168). Bununla birlikte obezite, ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (172). VKİ > 27 kg/m² olan kadınlarda ovulasyon bozukluğuna bağlı infertilitenin iki ila üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (173). VKİ'nin 32 kg/m² üzerinde olmasının ovulasyon indüksiyonu kullanılarak yapılan fertilite tedavisinin sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (174). Bununla birlikte, yapılan diğer bazı çalışmalarda, erkeklerde veya kadınlarda VKİ ile İVF-ET tedavisi sonrasında fertilizasyon oranı arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (175, 176). İVF-ET başarısı ile VKİ arasındaki ilişki ile alakalı sonuçlar arasında bir çelişki olduğu dikkati çekmektedir, fakat kesindir ki artmış VKİ ile gebelik komplikasyonları artmaktadır.

Rezidüel ovaryan folliküllerin sayısını ve kalitesini gösteren ovaryan rezerv, kadın fertilitesinde oldukça önemli rol oynar (178). Over rezervi kadın yaşı ile doğrudan ilişkilidir ve yaş arttıkça ovaryan rezerv azalmaktadır. Kadın yaşı, gerek spontan gerekse yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etme başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Ovaryan rezervin azalması sonucunda bazal FSH'de artış, AMH ve AFC'de azalma meydana gelir. Özellikle 35 yaşından itibaren fekunditede belirgin bir azalma başlamaktadır. Canlı doğum oranları otuz beş yaş altında %41,5, 35-37 yaş arasında %31,4, 38-40 yaş arasında %22,1, 41-42 yaş arasında %12,4, 43-44 yaş arasında %5 ve 44 yaş üzerinde %1 olarak bildirilmiştir

(177). Kadın yaşı arttıkça anöploidi varlığına bağlı olarak implantasyon başarısızlığı ve abortuslar daha sık görülmektedir (178). Öploid blastokist bulma oranı yaşla birlikte azalmaktadır. Otuz iki yaş altında %48,1 iken bu oran 42 yaş ve üzerinde %10,3'e düştüğü bildirilmiştir (179). İleri yaşla birlikte azalan oosit sayısı İVF-ET başarı oranlarını düşürmektedir (180). Kadınlarda ilerleyen yaş ile azalan oosit sayısı İVF-ET başarı oranlarını düşürürken, bazı çalışmalarda siklus başına toplanan oosit sayısının da yaşla birlikte azalması ile birlikte gebelik başarı oranlarının düştüğü gösterilmiştir (141, 181). Oosit yaşı ve kalitesi, embriyo implantasyon potansiyelini etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, İVF-ET süresince 40 yaş üstü ve genç (≤ 35 yaş) kadınlarda fertilizasyon oranlarının benzer olduğunu ve yaşlanmanın yaşlı oositlerin döllenme yeteneğini etkilemediğini rapor edilmiştir (174). Ancak, ileri yaştaki kadınlardan alınan oositler ile elde edilen embriyoların transferi sonrasında düşük implantasyon oranları gözlenmiştir (182). Çalışmamızda İVF-ET ile gebelik elde edilenler ile elde edilemeyenler yaş açısından anlamlı fark saptanmadık ancak over rezervini gösteren belirteçler ile yaş arasında bir korelasyon olduğunu bulduk. Çalışmaya dahil ettiğimiz kadınların 19-40 yaş arasında olması, yaş ortalamasının 35'in altında olması ve dolayısıyla ileri yaş kadınlardan oluşmaması da çalışmamızda gebelik oranlarını değiştirmemiş olabileceği düşünüldü.

Kadınlardaki FSH değerinin, overlerin ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik meydana gelme oranlarıyla uyumlu, over rezervini de dolaylı olarak ortaya koyan bir test olduğu bilinmektedir (170). FSH ve LH düzeylerindeki artış azalan fertilité ile ilişkilidir. Çalışmamızda açıklanamayan infertilitesi olan hastaların over rezervleri; menstrüel siklusun 3. gününde ölçülen bazal hormon düzeyleri ve USG aracılığıyla ölçülen antral folikül sayıları ile değerlendirildi. Bazal FSH düzeyleri klinik olarak gebeliğin görüldüğü hastalarda klinik gebelik elde edilemeyen hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu, AMH düzeyinin ise gebelik elde edilemeyen hastalarda gebelik gelişenlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Aradaki fark anlamlı düzeyde olmasa da antral folikül sayısı ve E2 düzeyinin de gebelik elde edilemeyen hastalarda daha düşük olduğunu saptadık.

Çalışmamızda gebelik gelişen hastalarda bazal FSH $7,6 \pm 3,3$ IU/L, gebelik gelişmeyenlerde $9 \pm 5,1$ IU/L idi. Scott ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 3.

gün FSH değerinin 15 IU/L'den yüksek olduğu durumlarda gebelik oranlarında anlamlı bir azalma olduğu ve 25 IU/L'den yüksek olduğu durumlarda gebeliğin nadiren görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada gebelik oranlarındaki azalma ovaryan rezervinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. FSH düzeyi yüksek olan hastalarda az sayıda follikül geliştiği, daha az sayıda oosit toplandığı ve dolayısıyla az sayıda embriyo elde edildiği de belirtilmiştir (183). Başka bir çalışmada Sabatini ve arkadaşları bazal FSH'si 0-10 IU/L ve 10 IU/L'den yüksek olan hastaları iki ayrı grupta değerlendirilmişler ve bazal FSH'si 0-10 IU/L olan kadınlarda gebelik şansının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (184). Toner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hem bazal FSH'nin hem de yaş faktörünün İVF-ET performansında etkili olduğunu bildirmişlerdir (185). Doğan ve arkadaşlarının ICSI uygulanan 39 yaş ve üzeri infertil kadınlarda prognostik faktörlerin gebelik başarısına etkilerini araştırdıkları çalışmada gebelik gelişen kadınlarda ($7,9 \pm 2,1$) ve gebelik gelişmeyen kadınlarda ($8,3 \pm 4,0$) bazal FSH değerlerinin gebelik oluşumu üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (186). Başka bir çalışmada Onagawa ve arkadaşlarının 59 infertil hastanın 72 İVF siklusunu inceledikleri bir çalışmada; bazal FSH eşik değeri 5,25 IU/L olarak belirlenmiş ve bu değerin üstünde toplanan oosit sayısının düşük olduğunu, bu değerin altında ise toplanan oosit sayısının arttığını bulunmuştur (187). Başka bir çalışmada normal over rezervine sahip kadınlarda FSH seviyeleriyle beraber, yaştan İVF-ET tedavi cevabını öngörmeye daha doğru bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (188). İVF-ET tedavilerinin başarısını öngörmeye siklus başında ölçülen FSH düzeyinin önemli bir yerinin olduğu ve mutlaka değerlendirilmesi gereken bir parametre olduğu görülmektedir. Çalışmamızda bazal FSH düzeyi arttıkça folikül sayısında da korele bir şekilde azalma görülmektedir. 3. gün ölçülen bazal serum FSH düzeyi ile ICSI yapılan oosit sayısı arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon saptandı. Bazal FSH değeri 9 IU/L üzerinde olduğu durumlarda anlamlı olarak gebelik elde etme oranının düşük olduğu sonucuna ulaştık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürdeki sonuçları desteklemektedir.

Bazal E2 düzeyi overlerin İVF-ET tedavisine yanıtını erken dönemde tahmin etmek amacıyla ölçümü yapılan bir parametredir. Erken foliküler fazda yüksek E2 değerleri de düşük over cevabının bir göstergesi olabilmektedir. Yüksek E2 düzeyleri morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açarak, endometriumda implantasyon

oranlarını düşürmekte ve endometriumda ödeme yol açmaktadır. Frattarelli ve arkadaşları 2476 hastanın bazal E2 düzeylerini ve gebelik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada bazal E2 değeri 20 ng/L'den düşük ya da 80 ng/L'den yüksek olan kadınlardan elde edilen oosit sayısının düşük olduğu ve bu kadınlarda gebelik oranlarında anlamlı düzeyde azalma olduğunu bildirmişlerdir (189). Doğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bazal E2 değerinin gebelik üzerine anlamlı etkisinin olmadığı ve yaş gruplarında farklılık göstermediği sonucuna ulaşmışlardır (186). Çalışmamızda bazal E2 düzeyi gebelik gelişmeyenlerde ortalama $49,8 \pm 33$, gebelik gelişenlerde ise ortalama $55,3 \pm 53$ olarak ölçüldü. İki grup arasında ise E2 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ancak yaş ile bazal E2 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu bulundu. Fertilizasyonun gelişiminin öngörülmesi için anlamlı bir E2 cut off değeri ise hesaplanamadı.

Oosit kalitesi ve over rezervinin bir göstergesi olabileceği düşünülen faktörlerden biri de AMH'dir. AMH düzeyinin düşük olduğu hastalarda oosit kalitesinin kötü olabileceği ve oosit kalitesi ve canlı doğum oranları açısından bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (190, 191). Ebner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMH düzeyi 1,66 ng/mL altında olan ve 4,52 ng/mL üzerinde olan hastalarda bu iki değer arasındaki olan hastalara göre oosit kalitesinin düşük olduğu bulunmuştur (192). Bizim çalışmamızda açıklanamayan infertilitesi olup İVF uygulanan ve gebelik gelişmeyen hastalarda AMH düzeyi ortalama $3,3 \pm 2,1$ ng/mL, gebelik gelişen hastalarda ise $5,1 \pm 3,6$ ng/mL olarak bulundu. Gebelik gelişen hastalarda AMH düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Ayrıca AMH seviyesi ile antral folikül sayısı, toplam oosit sayısı, transfer edilen blastokist sayısı arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Yaşla birlikte AMH seviyesinin anlamlı düzeyde azaldığı bulundu. Klinik gebelik gelişimini ön görmede hesaplanan 3,34 cut off değerinin anlamlı olduğu bulundu. Çalışmamızın sonuçları açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda AMH düzeyinin gebelik başarısını öngörmede mevcut literatürle uyumlu olarak anlamlı bir yerinin olduğunu söyleyebiliriz.

Açıklanamayan infertilite tanı kriterlerinden birisi de infertiliteye sebep olabilecek bir erkek faktörünün ortaya konulmamış olmasıdır. Bir çiftte açıklanamayan infertilite tanısı konulmadan önce mutlaka semen analizi yapılmalı ve sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliğinin normal sınırlar içerisinde olduğunun görülmesi

gerekmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunda çiftler infertilite nedenleri açısından tetkik edilmiş ve nedeni açıklanamayan infertilite tanısı almış çiftlerden oluşmaktaydı. Bu nedenle çalışmaya alınan erkelerin sperm analizleri normal sınırlarda idi. Sonuç olarak normal sınırlarda olan sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliği ile gebelik gelişme oranları arasında anlamlı bir fark saptamadık.

Başarılı bir İVF-ET uygulaması için iyi kalitede embriyo elde edilmesi gerekmektedir. Oosit sayısı ve kalitesi de iyi embriyo elde edilmesi için önemlidir. Bu nedenle oosit sayısı ve kalitesi İVF-ET tedavisinde başarı oranlarını etkileyebilecek faktörlerdir. Oosit sayısının az olduğu olgularda gebelik oranlarının düştüğü bildirilmiştir. Sunkara ve arkadaşları İVF-ET uygulamasında oosit sayısı canlı doğum oranı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada 400.135 sıklusa ait verileri karşılaştırmışlar ve 15 oosite kadar canlı doğum oranlarının arttığını, 15-20 arası plato olduğunu ve 20'nin üzerinde oosit sayısında gebelik başarısının azalmaya başladığını bulmuşlardır (141). Ji ve arkadaşları, başarılı gebelik için optimum oosit sayısını araştırdıkları çalışmalarında, oosit sayısının 6-15 arası olduğu durumlarda gebelik başarısının arttığını 15 üstünde ise gebelik oranlarının düştüğü ve komplikasyonların arttığını bulmuşlardır (193). Bizim çalışmamızda gebelik gelişen ve gelişmeyen hastalarda elde edilen toplam oosit sayısı ortalama 12 civarında bulundu ve iki grup arasında toplam oosit sayısı ve matur oosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak oosit kalite indeksi gebelik gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Uygulanan ovulasyon indüksiyonu protokolleri kaliteli oosit elde edilmesi ve implantasyon oranları ve luteal faza etkileri nedeniyle İVF-ET başarısı üzerinde önemli bir yer edinmektedir. Kaya ve arkadaşlarının GnRH long luteal agonist protokolü kullanılan İVF-ET sikluslarında, hipofizer baskılanma esnasında over rezerv testlerinden AFC, FSH, FSH/LH değerlerinin siklus performansı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, GnRH long luteal agonist protokolü başlanılan vakalarda baskılanmış AFC, FSH ve FSH/LH değerleri ile bazal AFC; bazal FSH, bazal FSH/LH arasında siklus performansını öngörmeye anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (194). Bizim çalışmamızda ise en yüksek gebelik başarı oranı long luteal tedavi protokolü uygulanan hastalarda elde edilmiştir. Bunu sırasıyla flare-up ile antagonist tedavinin izlediği görüldü. Özelçi ve arkadaşları, düşük over rezervi

nedeniyle İVF-ET uygulanan hastalarda over stimulasyon protokolü olarak GnRH antagonist, GnRH agonist ve flare-up protokollerinin İVF-ET başarısındaki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda stimulasyon süresinin anlamlı olarak daha kısa ve matür oosit sayısı daha fazla olduğunu, protokoller arasında elde edilen toplam oosit sayısı ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır (195). Zayıf over yanıtı hastalarda GnRH agonist protokol ile GnRH antagonist protokolünü karşılaştırıldığı bir çalışmada toplanan ve matür oosit oranları benzer olmakla birlikte iyi kalite embriyo sayısının GnRH antagonist alan grupta daha iyi olduğu ancak gebelik oranları arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (196). Benzer sonuçlar Pu ve arkadaşlarının çalışmasında da bildirilmiştir (197). Mikrodoz flare-up protokolü ve antagonist protokollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (198, 199). Benzer şekilde GnRH antagonist ve GnRH agonist protokollerin gebelik oranları üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir (200, 201). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda açıklanamayan infertilite nedeniyle İVF-ET tedavisinde uygulanan GnRH agonist, antagonist ve flare-up tedavileri arasında; en yüksek klinik gebelik meydana gelme oranının long luteal agonist tedavi uygulanmasında olduğu ve bunu sırasıyla flare-up ile antagonist tedavinin izlediği sonucunu bulduk. Çalışmalardaki verilerin büyük bir kısmının düşük over rezervi nedeniyle stimülasyon yapılan hasta grubuna ait olması, bizim verilerimizin ise nedeni açıklanamayan infertilite nedeniyle İVF-ET uygulanan hastalara ait veriler olması bu farklılığa neden olmuş olabilir. Ancak daha fazla hasta sayısı ile bu bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.

Uterin kavite patolojisi olan histeroskopi yapılarak tedavi edilen infertil hastaların gebelik oranlarında belirgin olarak artış ve reproduktif sonuçlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir (202, 203). Yapılan bir meta analizde de uterin kavite anomalileri mevcut olan subfertil kadınların operatif histeroskopi sonrası gebelik ihtimallerinin arttığı izlenmiştir (79). Bizim çalışmamızda bu sonuçları desteklemektedir. Çalışmamızda histeroskopi yapılan olgularda gebelik gelişme oranı %32,8, histeroskopi yapılmayanlarda ise %23,2 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç olarak çalışmamızda retrospektif olarak açıklanamayan infertilitesi olan hastaların İVF-ET sonuçlarını incelenmiş ve açıklanamayan infertilite nedeniyle ilk kez İVF-ET uygulananlarda gebelik gelişme oranı %19,8 olarak bulunmuştur. FSH ve AMH over rezervinin ve klinik gebelik gelişme oranının değerlendirilmesinde tanısal bir yerinin olduğu gösterilmiş, VKİ ve yaş ile gebelik gelişme oranı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuçlarımız literatürdeki pek çok benzer sonucu destekler nitelikte olup daha kapsamlı analizler ve daha fazla hastaya ait verilerle geliştirilmesi ile daha kesin sonuçlar elde edilebilir.



6. SONUÇLAR

Açıklanamayan infertilitesi olan ve diğer tedavi yöntemlerine yanıt alınamayan 789 hastada İVF-ET tedavisi sonuçları analiz edilmiş ve klinik gebelik elde edilen olgularla gebelik elde edilmeyen olgularda siklus başarısına etki edebileceği düşünülen faktörler analiz edilmiştir. İVF-ET tedavisi sonrasında klinik gebeliğin meydana geldiği gruptaki hastaların yaş ortalaması $31,1 \pm 4,4$ (yıl) iken gebeliğin oluşmadığı gruptaki hastaların yaş ortalaması $31,6 \pm 5,2$ (yıl) idi. Yaş ortalaması her iki grupta benzerdi. İVF-ET sonrası gebelik meydana gelen ve gelmeyen hastaların VKİ, boy ve vücut ağırlıkları arasında anlamlı tespit edilemedi.

Klinik gebeliğin meydana geldiği grupta ortalama infertilite süresi 63 ± 48 ay iken gebeliğin oluşmadığı grupta ise 66 ± 48 ay olarak saptandı. Aradaki fark anlamlı değildi.

İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu gruptaki hastalarda 3. gündeki bazal serum FSH düzeylerinin; klinik gebeliğin oluşmadığı hastalardaki bazal serum FSH ölçümlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$). İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu gruptaki hastalarda bazal serum AMH ölçümlerinin; klinik gebeliğin oluşmadığı hastalardaki bazal serum AMH ölçümlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$).

İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu ve klinik gebeliğin oluşmadığı her iki grup arasında; 3. gün ölçülen bazal serum LH ve E2 düzeyleri, HCG günü E2 düzeyleri ve antral folikül sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu ve klinik gebeliğin oluşmadığı her iki grup arasında erkek yaşı, sperm sayısı, sperm motilitesi, toplam progresif sperm sayısı ve sperm morfolojisi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

İVF-ET tedavisi sonucunda klinik gebeliğin oluştuğu gruptaki hastalarda GnRH kullanım süresi, gonadotropin uygulanma süresi anlamlı olarak daha uzundu, bu sonuç long luteal protokole bağlandı. HCG gününde 15-17 mm ve ≥ 17 mm ölçülen folikül sayısı, ICSI yapılan oosit sayısı ve oosit kalite indeksi gebelik oluşan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan protokollere göre en yüksek klinik gebelik meydana gelme oranı long luteal tedavi uygulanan hastalarda idi. Bunu sırasıyla flare-up ile antagonist tedavi izlemekteydi.

Histeroskopi yapılan olgularda gebelik gelişme oranı %32,8, histeroskopi yapılmayalarda ise %23,2 olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı idi.

Kadın yaşı ile 3. gün ölçülen bazal serum FSH ve E2 düzeyi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Kadın yaşı ile antral folikül sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. Bazal serum FSH düzeyi ile antral folikül sayısı arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı.

Serum AMH düzeyleri ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. AMH düzeyleri ile toplam oosit sayısı, matür oosit sayısı, ICSI yapılan oosit sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Klinik gebelik durumuna göre AMH için cut off noktası 3,34 ng/mL olarak saptandı. Klinik gebelik durumuna göre 3. gün bazal serum FSH düzeyi için cut off değeri 7,26 IU/L olarak saptandı.

KAYNAKLAR

1. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):605-21.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
3. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S60.
4. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
5. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011
6. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4177-88.
7. World Health Organization. Programme of, Maternal and Child Health Family Planning Unit. Infertility : a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. Geneva: World Health Organization; 1991.
8. The European IVF-monitoring Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology, Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. 2020. Report No.: 2399-3529 Contract No.: 3.
9. Gelbaya TA, Potdar N, Jevic YB, Nardo LG. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2014;69(2):109-15.
10. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynaecol Obstet*. 1992;39(4):267-75.
11. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(4):633-40.
12. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957-73.
13. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2683-7.
14. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
15. Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod*. 1986;1(2):111-5.
16. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308-14.
17. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e44-50.
18. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Rotim C, Jukić T, Polona Mivšek A. Infertility And Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. *Acta Clin Croat*. 2019;58(3):508-15.

19. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod.* 2004;19(8):1689-92.
20. García D, Brazal S, Rodríguez A, Prat A, Vassena R. Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;230:109-18.
21. Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl.* 2015;17(6):954-60.
22. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(4):611-8.
23. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):453-63.
24. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-7.
25. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril.* 2017;107(4):848-59.
26. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):22.
27. Gottardo F, Kliesch S. [Semen analysis: spermiogram according to WHO 2010 criteria]. *Urologe A.* 2011;50(1):101-8.
28. Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl.* 2008;10(2):319-24.
29. Hunt PA, Hassold TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet.* 2008;24(2):86-93.
30. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod.* 2003;18(2):455-7.
31. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-40.
32. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1091-100.
33. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685-718.
34. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1010-4.
35. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1995;64(6):1136-40.
36. Garnett E, Bruno-Gaston J, Cao J, Zarutskie P, Devaraj S. The importance of estradiol measurement in patients undergoing in vitro fertilization. *Clin Chim Acta.* 2020;501:60-5.
37. Iliodromiti S, Nelson SM. Ovarian response biomarkers: physiology and performance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):182-6.
38. Jirge PR. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(3):108-13.
39. Gracia CR, Shin SS, Prewitt M, Chamberlin JS, Lofaro LR, Jones KL, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):777-83.
40. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1359-65.

41. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *Jama*. 2017;318(14):1367-76.
42. Parveen N, Rehman DE, Jawed S. Comparison of serum anti-mullerian hormone among fertile and infertile normal and diminished ovarian reserve groups. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(9):1060-3.
43. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2414-21.
44. Goswami M, Nikolaou D. Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF? *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(1):24-30.
45. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4650-5.
46. 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.
47. Csemiczky G, Harlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(10):954-61.
48. 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(1):180-5.
49. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86(4):807-18.
50. Coccia ME, Rizzello F. Ovarian reserve. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:27-30.
51. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6410):7-9.
52. Leiva R, Bouchard T, Boehringer H, Abulla S, Ecochard R. Random serum progesterone threshold to confirm ovulation. *Steroids*. 2015;101:125-9.
53. Dishuck CF, Perchik JD, Porter KK, Gunn DD. Advanced Imaging in Female Infertility. *Curr Urol Rep*. 2019;20(11):77.
54. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol BW, Johnson N, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):Cd003718.
55. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):Cd003718.
56. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995;64(3):486-91.
57. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM, van Beurden M, van der Veen F. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology. *Hum Reprod*. 1996;11(6):1204-8.
58. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17.
59. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1249-53.
60. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2169-74.

61. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009;91(3):705-14.
62. Keane K, Cruzat VF, Wagle S, Chaudhary N, Newsholme P, Yovich J. Specific ranges of anti-Mullerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. *Reprod Biol*. 2017;17(1):51-9.
63. Erdem M, Erdem A, Biberoglu K, Arslan M. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17(3):199-205.
64. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano JM. Prediction of ovarian response and IVF/ICSI outcome by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;132(1):93-100.
65. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. 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(4):764-75.
66. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The pattern of changes in ovarian stromal and uterine artery blood flow velocities during in vitro fertilization treatment and its relationship with outcome of the cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13(1):26-33.
67. Jadaon JE, Ben-Ami M, Haddad S, Radin O, Bar-Ami S, Younis JS. Prospective evaluation of early follicular ovarian stromal blood flow in infertile women undergoing IVF-ET treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(5):356-9.
68. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62(2):324-32.
69. Rhoton-Vlasak A. Infections and infertility. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000;7(5):200-6.
70. Dechaud H. Hydrosalpinx and ART: hydrosalpinges suitable for salpingectomy before IVF. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2464-5.
71. Capmas P, Suarathana E, Tulandi T. Management of hydrosalpinx in the era of Assisted Reproductive Technology (ART): A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020.
72. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):Cd002125.
73. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71.
74. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology*. 1992;183(3):795-800.
75. Rikken J, Leeuwis-Fedorovich NE, Letteboer S, Emanuel MH, Limpens J, van der Veen F, et al. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. *Bjog*. 2019;126(10):1192-9.
76. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):1-14.
77. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(11):986-93.
78. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-25.
79. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):Cd009461.

80. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):696-709.
81. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2010;25(8):1959-65.
82. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(5):395-9.
83. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659-67.
84. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethnopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273-80.
85. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reproduction*. 2019;158(1):1-12.
86. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):592-632.
87. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1148-55.
88. Guzick DS, Grefenstette I, Baffone K, Berga SL, Krasnow JS, Stovall DW, et al. Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing. *Hum Reprod*. 1994;9(12):2306-10.
89. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril*. 1997;67(3):437-42.
90. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999;340(3):177-83.
91. Leach RE, Moghissi KS, Randolph JF, Reame NE, Blacker CM, Ginsburg KA, et al. Intensive hormone monitoring in women with unexplained infertility: evidence for subtle abnormalities suggestive of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1997;68(3):413-20.
92. Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Filippi F, Pagliardini L, Vigano P, et al. Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1390-6.
93. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008;23(3):538-42.
94. Lipitz S, Rabinovici J, Ben-Shlomo I, Bider D, Ben-Rafael Z, Mashiach S, et al. Complete failure of fertilization in couples with unexplained infertility: implications for subsequent in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 1993;59(2):348-52.
95. Gran T, Urman B, Yarali H, Kişnişçi HA. The results of in vitro fertilization-embryo transfer in couples with unexplained infertility failing to conceive with superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 1995;64(1):93-7.
96. Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, Eijkemans MJ, Bossuyt PM, Mochtar MH, et al. Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):Cd012692.
97. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Worldwide decline of IVF birth rates and its probable causes. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz017.

98. Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Hum Reprod.* 2011;26(2):360-8.
99. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: does it really exist? *Hum Reprod.* 2006;21(8):1951-5.
100. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2013;11(1):66.
101. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):498-506.
102. Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol.* 2017;27(5):441-5.
103. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1050-8.
104. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(1).
105. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril.* 2010;93(1):89-95.
106. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update.* 2005;11(1):43-57.
107. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(1).
108. Wordsworth S, Buchanan J, Mollison J, Harrild K, Robertson L, Tay C, et al. Clomifene citrate and intrauterine insemination as first-line treatments for unexplained infertility: are they cost-effective? *Hum Reprod.* 2011;26(2):369-75.
109. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018;391(10119):441-50.
110. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril.* 1998;70(2):207-13.
111. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(5):1205-16.
112. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1230-40.
113. Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(2):417-25.e1.
114. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril.* 2010;94(3):888-99.
115. Ory S. The national epidemic of multiple pregnancy and the contribution of assisted reproductive technology (ART). *Fertility and sterility.* 2013;100.
116. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2(8085):366.
117. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, 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(4):1410-6.

118. Calhaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1638-52.
119. Maher JY, Christianson MS. Controlled ovarian stimulation and triggers in in vitro fertilization: protocol personalization key to optimize outcomes. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(1):37-49.
120. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(2):341-8.
121. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2043-51.
122. Daya S. WITHDRAWN: Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):Cd001299.
123. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):Cd002808.
124. Fanchin R, Righini C, Ayoubi JM, Olivennes F, de Ziegler D, Frydman R. New look at endometrial echogenicity: objective computer-assisted measurements predict endometrial receptivity in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000;74(2):274-81.
125. Zhu M, Wang S, Yi S, Huang X, Meng J, Chen L, et al. A predictive formula for selecting individual FSH starting dose based on ovarian reserve markers in IVF/ICSI cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(2):441-6.
126. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(11):Cd006919.
127. Confino E, Zhang X, Kazer RR. GnRHa flare and IVF pregnancy rates. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(1):36-9.
128. Demirel A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertil Steril.* 2009;92(2):481-5.
129. Janssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum Reprod Update.* 2000;6(5):505-18.
130. Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Reprod Biomed Online.* 2002;5 Suppl 1:8-13.
131. Coccia ME, Comparetto C, Bracco GL, Scarselli G. GnRH antagonists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115 Suppl 1:S44-56.
132. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(1):164-9.
133. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2002;8(3):279-90.
134. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175985.
135. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999;71(5):808-14.
136. Timmons D, Montrieff T, Koyfman A, Long B. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2019;37(8):1577-84.

137. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2593-7.
138. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2017;1(1):CD012103-CD.
139. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1634-47.
140. Kroon B, Hart RJ, Wong BM, Ford E, Yazdani A. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):Cd008995.
141. 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(7):1768-74.
142. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(4):967-73.
143. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod.* 1995;10(1):148-52.
144. Nicopoullos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Norman-Taylor J, Grace I, Ramsay JW. Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(3):691-701.
145. Huang Z, Li J, Wang L, Yan J, Shi Y, Li S. Brief co-incubation of sperm and oocytes for in vitro fertilization techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):Cd009391.
146. Paulson RJ, Sauer MV, Francis MM, Macaso TM, Lobo RA. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility**Presented at the 38th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Scottsdale, Arizona, April 25 to 29, 1990. *Fertility and Sterility.* 1992;58(3):551-5.
147. Betts DH, Madan P. Permanent embryo arrest: molecular and cellular concepts. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(8):445-53.
148. Ergun M, en S, Kuru O, editors. Cancellations Of Progress Of In Vitro Fertilization Treatment Cycles Data Of Our Clinic And Classification2011.
149. Younes G, Tannus S, Son WY, Dahan MH. When to do intracytoplasmic sperm injection: a prospective comparison. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(5):1461-71.
150. 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(2):Cd001301.
151. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *Jama.* 2015;313(3):255-63.
152. Brown J, Daya S, Matson P. Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):Cd004378.
153. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6):Cd002118.
154. Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, Källén KB, Westlander G, Nilsson S, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):378.e1-.e10.
155. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril.* 2006;85(3):728-34.

156. Abou-Setta AM, Peters LR, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, Al-Inany HG. Post-embryo transfer interventions for assisted reproduction technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):Cd006567.
157. Stern JE, Goldman MB, Hatasaka H, MacKenzie TA, Surrey ES, Racowsky C. Optimizing the number of cleavage stage embryos to transfer on day 3 in women 38 years of age and older: a Society for Assisted Reproductive Technology database study. *Fertil Steril*. 2009;91(3):767-76.
158. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107(4):901-3.
159. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *Lancet*. 2012;379(9815):521-7.
160. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):Cd009154.
161. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2083-7.
162. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009;92(1):163-9.
163. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):Cd004830.
164. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008;89(4):789-92.
165. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(2):428-36.
166. Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D, Tsappi M, Cortinovis I, Tsali L, et al. Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(7):472-9.
167. Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Braat DD, et al. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23(7):1627-32.
168. Türkyılmaz ŞE TG, Api, M. Gonadotropinlerle Ovulasyon İndüksiyonu Ve İntrauterin İnseminasyon Yapılan Açıklanmayan İnfertil Çiftlerde HCG Günü Endometrial Kalınlık Ve Paterninin Tedavi Başarısına Etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2018;49(4). .
169. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;97(4):825-34.
170. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):433-44.
171. Porter M, Bhattacharya S, van Teijlingen E. Unfulfilled expectations: how circumstances impinge on women's reproductive choices. *Soc Sci Med*. 2006;62(7):1757-67.
172. Merhi Z, McGee EA, Buyuk E. Role of advanced glycation end-products in obesity-related ovarian dysfunction. *Minerva Endocrinol*. 2014;39(3):167-74.
173. Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, 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(9274):2075-9.
174. Gillett WR, Putt T, Farquhar CM. Prioritising for fertility treatments--the effect of excluding women with a high body mass index. *Bjog*. 2006;113(10):1218-21.

175. Legge A, Bouzayen R, Hamilton L, Young D. The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(7):613-9.
176. Schliep KC, Mumford SL, Ahrens KA, Hotaling JM, Carrell DT, Link M, et al. Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;103(2):388-95.
177. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2008;90(3):486-7.
178. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, Casciani V, Scarselli F, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2245-54.
179. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014;101(3):656-63.e1.
180. Zeadna A, Son WY, Moon JH, Dahan MH. A comparison of biochemical pregnancy rates between women who underwent IVF and fertile controls who conceived spontaneously†. *Hum Reprod.* 2015;30(4):783-8.
181. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1997;67(4):702-10.
182. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(1):14-38.
183. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1989;51(4):651-4.
184. Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM, Tozer A, Al-Shawaf T. Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(1):10-9.
185. 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(4):784-91.
186. Doğan SS, Kovalı, M., Doğan, Ö. E., & Gülekli, B. The effects of prognostic factors on pregnancy success among women 39 years or older having intracytoplasmic sperm injection. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology.* 2014; 11(2), 78–83. doi:10.4274/tjod.73604
187. Onagawa T, Shibahara H, Ayustawati, Machida S, Hirano Y, Hirashima C, et al. Prediction of ovarian reserve based on day-3 serum follicle stimulating hormone concentrations during the pituitary suppression cycle using a gonadotropin releasing hormone agonist in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(6):335-40.
188. Fang T, Su Z, Wang L, Yuan P, Li R, Ouyang N, et al. Predictive value of age-specific FSH levels for IVF-ET outcome in women with normal ovarian function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:63.
189. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2000;74(3):518-24.
190. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2002;77(3):468-71.
191. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002;8(2):141-54.
192. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod.* 2006;21(8):2022-6.
193. Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2728-34.

194. Kaya AE, Dilbaz S., Güven, E. S. G., Karadağ, B., & Demir, B. Long Luteal Agonist Tedavi Protokolü Uygulanan IVF Sikluslarında, Hipofizer Baskılanma Sonucu Bakılan Antral Folikül Sayısı, FSH Değerleri Ve FSH/LH Oranlarının Siklus Performansını Öngörmedeki Rolü. Kocatepe Tıp Dergisi, 16(4), 249-254., .
195. Özelçi R, Aldemir O, Yenigün NN, Dilbaz S, Tekin ÖM. Effect of long GnRH Agonist, GnRH Antagonist and Microdose Flare-up Agonist protocols on IVF results in patients with diminished ovarian reserve . Bozok Tıp Dergisi . 2019.
196. Şahin S, Selçuk S, Devranoğlu B, Kutlu T, Kuyucu M, Eroğlu M. Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders. Turk J Obstet Gynecol. 2014;11(4):203-6.
197. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. Hum Reprod. 2011;26(10):2742-9.
198. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2005;20(3):616-21.
199. Çakıroğlu Y, Köpük ŞY, Başarır O, Filiz S, Vural B. Comparison of microdose GnRH agonist protocol with GnRH antagonist / letrozole protocol in patients with poor ovarian response. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2013;10(3):132-7.
200. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;97(2):202-7.
201. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. Reprod Biomed Online. 2005;11(2):189-93.
202. Seferli R TA, Ersoy AÖ, Yeşilyurt H, Çelen Ş. Assessment of reproductive results of infertile patients who had undergone operative hysteroscopy for intrauterine pathology. J Clin Exp Invest. 2015;6(1):52-8.
203. Karadağ B, Dilbaz B, Demir B, Ozgurluk I, Kocak M, Karasu Y, et al. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in infertile women: complete versus partial uterine septum. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43(4):584-7.

ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Azize Cemre Öztürk
 Doğum Yeri, Tarihi :
 Uyuğu : T.C.
 Medeni Durumu : Bekar
 Görev Yeri : Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 E-posta Adresi :
 Telefon :
 Yabancı Dil Bilgisi : İngilizce

II. Eğitim Bilgileri

TED Ankara Koleji, 1997-2004
 Atatürk Anadolu Lisesi, 2004-2008
 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009-2015
 S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum, 2016-2021

III. Mesleki Deneyimi

TCSB Giresun Doğankent Toplum Sağlığı Merkezi
 S.B.Ü Etlik Zübeyde Hanım E.A.H Kadın Hastalıkları ve Doğum

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Perinatoloji

V. Bildiriler

Öztürk A. C. ve Varlı E. N. (2019) Süksentriat Lob Tanısı Konulan Bir Gebeliğin Takibi; Olgu Sunumu, Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Ultrasonografi Kursu 2019 Kongre içinde (145 ss.).

Öztürk A. C. ve Varlı E. N. (2020) Hayatı Tehdit Eden Abondan Kanamaya Neden Olan Vajene Doğmuş Dev Leiomyomda Yönetim, Jinekoloji ve Obstetride Güncel Konular Sempozyumu-1 2020 Sempozyum içinde (36-38 ss.).

VI. Sertifikalar

“Histeroskopik Cerrahi Kursu”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 6-7 Ocak 2018, Ankara/Türkiye.

“RCOG Quality Improvement and Safety in Second Stage”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 22-23 Eylül 2018, Ankara/Türkiye.

“Fetal Ekokardiyografi Sempozyumu-1”, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, 13 Ocak 2019, Ankara/Türkiye.

“Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Ultrasonografi Kursu”, 31 Ekim-2 Kasım 2019, İstanbul/Türkiye.

“Obstetrik Ultrasonografi”, Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, 16 Ocak 2020, Ankara/Türkiye.

“3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi”, 19-22 Şubat 2020, İstanbul/Türkiye.

“3. Minimal İnvaziv Jinekolojik Cerrahi Kongresi, Genital Estetik Cerrahi ve Lazer Kursu”, 19-22 Şubat 2020, İstanbul/Türkiye.

“Palandöken Kadın Doğum Kongresi”, 19-22 Şubat 2020, Erzurum/Türkiye.

VII. Sunumlar

“Fetal Monitorizasyon”, 2018-2019 yılı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi

“Preoperatif ve Postoperatif Hasta Bakımı”, 2019-2020 yılı EZH eğitim programı dahilinde

EKLER

EK-1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Açıklanamayan infertilite tanısı ile IVF-ET uygulanan hastalarda gebelik sonucunu etkileyen prognostik faktörlerin eşik değerinin(threshold) saptanması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastanesi E.A.H Klinik Uygulamalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	YENİ ETLİK CADDESİ NO:55 KEÇİÖREN/ANKARA 06010
	TELEFON	0.312.5674000/4725
	FAKS	0312.3220184
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Berna DİLBAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yoktur			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Yoktur			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ömer DİNİ
İMZA:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2. TÜEK ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

KARAR TARİHİ : 14.05.2020

KARAR NO : 07

KARAR

9. Hastanemizde görev yapmakta olan Uzmanlık Öğrencisi Dr. Azize Cemre ÖZTÜRK'in "Açıklanamayan İnfertilite Tanısı ile IVF-ET Uygulanan Hastalarda Gebelik Sonucunu Etkileyen Prognostik Faktörlerin Eşik Değerinin (threshold) Saptaması" konulu tez çalışmasının etik kurul onayı sonrası kabulüne,

Karar verilmiştir.

Prof. Dr. Salim ERKAYA
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOĞLU
Eğitim Görevlisi

Doç. Dr. Şadım KİLYKAÇ
ALTINBAŞ
Öğretim Üyesi

Doç. Dr. İstemi Han ÇELİK
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN
Başhekim