

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

İNFERTİL ÇİFTLERDE ŞİDDETLİ
OLİGOZOOSPERMİ VE DÜŞÜK OVER REZERVİ
BERABERLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. FATMA AKTULUM TUNÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Recep Onur KARABACAK

ANKARA
2024

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

İNFERTİL ÇİFTLERDE ŞİDDETLİ
OLİGOZOOSPERMİ VE DÜŞÜK OVER REZERVİ
BERABERLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma AKTULUM TUNÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Recep Onur KARABACAK

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, iyi bir akademisyen olabilmem için bana kendi bilgi ve tecrübelerini sabırla ve özenle aktaran kıymetli tez hocam Prof. Dr. Recep Onur KARABACAK' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bu süre zarfında göstermiş oldukları hoşgörü ve sabır bir tarafa insani ve ahlaki değerleriyle de örnek aldığım ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet ERDEM ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan daima gurur ve mutluluk duyduğum değerli uzmanlarıma ve kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hep yanımda hissettiğim başta kıymetli ablam Sena Gülten İpek, Hemşire Saadet Barut, Hemşire Ayşe ÜNAL olmak üzere ekip ruhu içinde çalışmaktan keyif aldığım tüm hastane çalışanlarına

Bu hayatta beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her zaman daha ileri gitmem için bana yol gösteren, beni bugünlere getiren, hayattaki en büyük şansım, haklarını ne yapsam ödeyemeyeceğim biricik annem Hanım AKTULUM ve canım babam Mehmet AKTULUM' a,

Bugünlere gelmemde bana güç veren, en büyük destekçilerim, canımdan çok sevdiğim kardeşlerim İsmet AKTULUM, Ülviye AKTULUM ve Taha Fatih AKTULUM' a,

Benim için bu hayatta bir arkadaştan daha fazlası olan, en zor anlarımda yanımda olan, beni yalnız bırakmayan kıymetli dostum Sultan KERİMOĞLU' na ve tez sürecimde hayatıma bambaşka bir bakış açısı ve enerji katan kıymetli dostum Peri ALBAYRAK' a,

Bu hayatta bana verilen en büyük hediyem, her türlü zorlukta hep yanı başımda olan, elimden tutan, huzurum, kıymetli eşim Osman TUNÇ' a,

Sonsuz minnet ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma AKTULUM TUNÇ
Ankara-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	III
KISALTMALAR	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Over Anatomisi ve Fizyolojisi	5
2.1.1. Folikülogenezis	7
2.2. Testis Anatomisi.....	8
2.2.1. Spermatogenezis.....	9
2.3. İnfertilite Tanımı	12
2.3.1. İnfertilite Nedenleri	14
2.3.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	15
2.3.2.1. Öykü ve Fizik Muayene	15
2.3.2.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi.....	17
2.3.2.3. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	25
2.3.2.4. Over Rezervi ve Değerlendirilmesi.....	38
2.4. Düşük Over Rezervi (DOR)	47
2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)	50
2.5.1. İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve Endikasyonları	51
2.5.2. İn-Vitro Fertilizasyon (IVF) Tanımı ve Endikasyonları	52
2.5.3. IVF Tedavi Aşamaları	53
2.5.4. Kullanılan İlaçlar	54
2.5.5. Luteal Faz Desteği.....	60
2.5.6. Monitörizasyon.....	61
2.5.7. Oosit Toplanması	62
2.5.8. Oosit Hazırlanması ve Kültürü.....	63

2.5.9. Embriyo Transferi	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM	64
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	64
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	64
3.3. Araştırmanın Tipi	64
3.4. Araştırmanın Akışı	65
3.5. Araştırmada İncelenen Değişkenler	66
3.6. İstatistiksel Analiz	68
4. BULGULAR	70
4.1. Şiddetli Erkek Faktörü ile DOR Birlikteliğinin Analizi.....	70
4.2. Erkek Verilerinin (Grup 1-2) Analizi	70
4.2.1. Grup 1 ve 2' nin Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	71
4.2.2. Grup 1 ve 2' nin VKİ' nin Karşılaştırılması.....	72
4.2.3. Grup 1 ve 2' nin Erkek AMH Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	72
4.2.4. Grup 1 ve 2'de Kadın (Eşlerinin) Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması	73
4.2.5. Grup 1 ve 2' nin kadın (eşlerinin) AMH ortalamalarının karşılaştırılması	73
4.2.6. Erkek AMH' nın Yaşla Değişiminin Doğrusal Regresyon Analizi	75
4.2.7. Erkek AMH için eşik değer belirlenmesi	80
4.2.8. Grup 1 ve 2' nin FSH ortalamalarının karşılaştırılması	86
4.2.9. Erkekte yaşla FSH değişiminin doğrusal regresyon analizi	86
4.2.10. FSH için eşik değer belirlenmesi.....	91
4.2.11. Grup 1 ve 2' de LH düzeylerinin karşılaştırılması	98
4.2.12. Grup 1 ve 2' nin prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması.....	98
4.2.13. Grup 1 ve 2' nin total testosteron düzeylerinin karşılaştırılması.....	99
4.2.14. Grup 1 ve 2' nin serbest testosteron düzeylerinin karşılaştırılması	99
4.3. TESE Sonuçları ile IVF Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	100
4.3.1. TESE sonuçları ile erkek AMH' nın ilişkilendirilmesi	100
4.3.2. TESE sonuçları ile erkek FSH' nın ilişkilendirilmesi	102

4.3.3. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında M2 oosit sayısının karşılaştırılması	105
4.3.6. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında transfer edilen embriyo sayısının karşılaştırılması	106
4.3.7. TESE (+) ve TESE- kontrol grubu arasında dondurulmuş embriyo sayısının karşılaştırılması	106
4.3.8. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	106
4.4. Kadın Verilerinin Analizi	108
4.4.1. Grupların yaş ortalamalarının karşılaştırılması	109
4.4.2. İnfertilite süresinin gruplar arasında karşılaştırılması	109
4.4.3. Menstrüel düzenin gruplar arasında karşılaştırılması.....	109
4.4.4. VKİ ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması.....	110
4.4.5. Sigara kullanımının gruplar arasında karşılaştırılması	110
4.4.6. Ek hastalık ve ilaç kullanımının gruplar arasında karşılaştırılması	111
4.4.7. AMH düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması	112
4.4.8. Kadın AMH' nın yaşla değişiminin doğrusal regresyon analizi	112
4.4.9. Grup 1 kadınlarda grup 2' ye göre AMH için eşik değeri belirlenmesi	117
4.4.10. FSH düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması	121
4.4.12. FSH için anlamlı eşik değeri belirlenmesi.....	126
4.4.13. LH düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması	130
4.4.14. Prolaktin düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması	130
4.4.15. Estradiol düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması	131
4.4.16. Progesteron düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	131
4.4.17. Total testosteron düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması	131
4.4.18. Serbest testosteron düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	132
4.4.19. Tiroid fonksiyon testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	132
4.4.20. IVF deneme sayısının gruplar arasında karşılaştırılması.....	133
4.4.21. Stimülasyon süresinin gruplar arasında karşılaştırılması	134
4.4.22. Bazal antral folikül sayısının (AFS) karşılaştırılması	134

4.4.23. Kullanılan toplam gonadotropin dozunun karşılaştırılması	134
4.4.24. Kullanılan toplam FSH dozunun karşılaştırılması	135
4.4.25. Kullanılan toplam hMG dozunun karşılaştırılması	135
4.4.26. Trigger günü ortalama endometrium kalınlıklarının karşılaştırılması	136
4.4.27. Tigger günü E2 ortalamalarının karşılaştırılması	137
4.4.28. Tigger günü progesteron ortalamalarının karşılaştırılması	137
4.4.29. Trigger günü LH ortalamalarının karşılaştırılması.....	137
4.4.30. OPU’ da toplanan oosit ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması	138
4.4.31. M2 oosit ortalamasının karşılaştırılması	139
4.4.32. 2 PN oosit ortalamasının karşılaştırılması.....	139
4.4.33. Gruplar arasında klivaj ortalamasının karşılaştırılması.....	139
4.4.34. Gruplar arasında transfer edilen embriyo sayısının karşılaştırılması	140
4.4.35. Gruplar arasında dondurulmuş embriyo sayısı karşılaştırılması	140
4.4.36. Gebelik sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	141
5. TARTIŞMA.....	144
6. SONUÇLAR	149
7. KAYNAKLAR.....	161
8.ÖZET.....	186
9. SUMMARY	192
10. EKLER	198
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	198
11. ÖZGEÇMİŞ.....	200

KISALTMALAR

ABP	: Androjen bağlayıcı protein
AFC	: Antral folikül sayısı
AMH	: Anti-mülleryan hormon
CC	: Klomifen sitrat
CCCT	: Clomiphene citrate challenge test
DOR	: Düşük over rezervi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EFORT	: Exogenous FSH Ovarian Reserve Test/ Ekzojen FSH overyan test
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
E2	: Estradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
FSH-HP	: Yüksek oranda saflaştırılmış folikül stimüle edici hormon
GAST	: GnRH agonist stimülasyon testi
GIFT	: Gamet Intrafallopian Transfer
GnRH	: Gonadotropin salıverici hormon
GnRH_a	: Gonadotropin salıverici hormon agonisti
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
hMG	: İnsan menopozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IUI	: İntrauterin inseminasyon
IVF	: In vitro fertilizasyon
İm	: İntramüsküler
KOH	: Kontrollü overyan hiperstimülasyon
LH	: Luteinleştirici hormon
MESA	: Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu
OHSS	: Overyan hiperstimülasyon sendromu

OMİ	: Oosit maturasyon inhibitör
OPU	: Oocyte pick-up, oosit toplama
PESA	: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
rhCG	: Rekombinant hCG
rFSH	: Rekombinant FSH
rLH	: Rekombinant LH
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
SHBG	: Seks Hormone Binding Globulin
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
TET	: Tubal embriyo transferi
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TRH	: Tiroid salıverici hormon
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
uFSH	: Üriner FSH
YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri
ZIFT	: Zigot İntrafallopian transfer
AİK (ROC) analizi	: Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic) analizi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Semen analizi normal referans değerleri	19
Tablo 2. Over rezerv testleri	39
Tablo 3. Çalışma grubunda ve tüm infertillerde rastgele DOR dağılımı	70
Tablo 4. AMH' nın erkek ve kadın hasta gruplarına göre karşılaştırılması.....	74
Tablo 5. AMH' nın azospermi tanısı için eşik değeri , EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	81
Tablo 6. Azospermili erkeklerde AMH testinin tanısal yüzdeleri	82
Tablo 7. AMH' nın şiddetli oligospermi tanısı için eşik değeri , EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	83
Tablo 8. AMH' nın birleşik hasta grubunda eşik değeri , EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı).....	84
Tablo 9. Birleşik hasta grubunda (azospermi+şiddetli oligospermi) ve normal hastalarda AMH testinin tanısal yüzdeleri	85
Tablo 10. FSH' nın azospermi tanısı için eşik değeri , EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	92
Tablo 11. Azospermili ve normal erkek hastalarda FSH testinin tanısal yüzdeleri	93
Tablo 12. FSH' nın şiddetli oligospermi tanısı için eşik değeri , EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	94
Tablo 13. Şiddetli oligospermili hasta grubunda ve normal hastalarda FSH testinin tanısal yüzdeleri	95
Tablo 14. Birleşik hasta grubunda (azospermi+şiddetli oligospermi) FSH için belirlenen eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	96
Tablo 15. Birleşik hasta grubunda ve normal hastalarda FSH testinin tanısal yüzdeleri	97
Tablo 16. Grup 1' de AMH ve FSH' nın eşik değerleri ve istatistiksel anlamlılıkları	97

Tablo 17. TESE (+) grup (sperm bulunanlar) için anlamsız AMH eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık ve seçicilik yüzdesi	101
Tablo 18. TESE (+) grup için AMH testinin tanısal yüzdeleri	102
Tablo 19. Sperm elde edilebilecek anlamlı FSH eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık ve seçicilik yüzdesi	104
Tablo 20. TESE (+) grup için FSH testinin tanısal yüzdeleri	104
Tablo 21. TESE (+) grup ve TESE (-) kontrol grupları arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	107
Tablo 22. TESE(+) grup ve TESE (-) grup' un eve canlı doğum götürme açısından karşılaştırılması	107
Tablo 23. Tüm kadınlara ait demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması	108
Tablo 24. Grup 1' de AMH için eşik değer belirlenmesi, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	119
Tablo 25. Grup 3' de AMH için eşik değerleri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı	120
Tablo 26. Grup 1' de FSH için belirlenen anlamsız eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik yüzdesi	128
Tablo 27. Grup 3' te FSH için belirlenen anlamlı eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik yüzdesi	129
Tablo 28. Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan hormon değerlerinin karşılaştırılması	133
Tablo 29. IVF deneme sayısı, stimülasyon süresi, AFS, toplam gonadotropin dozu, toplam FSH dozu, toplam hMG dozunun gruplar arasında karşılaştırılması	136
Tablo 30. Trigger günü endometrium kalınlığı, E2, progesteron ve LH düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	138
Tablo 31. Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, klivaj sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve dondurulmuş embriyo sayısının gruplar arasında karşılaştırılması	141
Tablo 32. Gruplar arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	142

Tablo 33. Gruplar arasında eve canlı doğum götürme oranının karşılaştırılması	143
Tablo 34. Erkek verilerinin analizi	158
Tablo 35. TESE sonuçlarının analizi	159
Tablo 36. Kadın verilerinin analizi	160



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Over anatomisi ve vaskülarizasyonu .	7
Şekil 2. Folikülogenez ve korpus luteum oluşumu, over	8
Şekil 3. Spermatogenez, spermatik kord	12
Şekil 4. İnfertilite nedenleri	15
Şekil 5. Yaş aralıklarına göre infertilitenin değerlendirilmesi	17
Şekil 6. Kadın infertilisi nedenleri	25
Şekil 7. Ovulasyon	26
Şekil 8. Menstruasyon sırasında overyan hormonların ve gonadotropinlerin plazma konsantrasyonları.	29
Şekil 9. Ovulasyondan sonra bazal vücut ısısında meydana gelen kısa süreli değişiklik	30
Şekil 10. AMH, hem recruitment başlangıcında (1) hem de FSH' ın foliküler gelişimi engelleyici (2) yönde etkilidir.	46
Şekil 11. POSEİDON kriterlerine göre hasta sınıflaması	50
Şekil 12. Tüm erkeklerde, AMH' nın yaşa bağlı anlamsız değişimi	76
Şekil 13. 18-45 yaş arası azospermili erkeklerde AMH' nın yaşla anlamsız değişimi	77
Şekil 14. Şiddetli oligospermili 18-45 yaş arası erkekte yaşa bağlı AMH' nın anlamsız değişimi	78
Şekil 15. Birleşik hasta grubunda AMH' nın yaşa bağlı anlamsız değişimi	79
Şekil 16. Grup 2' de AMH' nın yaşa bağlı anlamsız değişimi	80
Şekil 17. Azospermili erkeklerde AMH için anlamlı eşik değer analizi	82
Şekil 18. Şiddetli oligospermili erkeklerde AMH için anlamsız eşik değer analizi	83
Şekil 19. Azospermili veya şiddetli oligospermili (birleşik grup) hasta grubunda AMH için anlamlı eşik değer analizi	85
Şekil 20. Tüm erkeklerde, FSH' nın yaşa bağlı anlamlı değişimi	87
Şekil 21. Azospermili erkeklerde yaşla FSH' nın anlamsız değişimi	88

Şekil 22. Şiddetli oligospermili erkeklerde, yaşla FSH’ nın anlamlı değişimi	89
Şekil 23. Birleşik hasta grubundaki (azospermili+şiddetli oligospermili erkekler) erkeklerde, yaşla FSH’ nın anlamlı değişimi	90
Şekil 26. Şiddetli oligospermili erkekte FSH için anlamlı eşik değer analizi	94
Şekil 27. Birleşik hasta grubu(azospermi+şiddetli oligospermi) ‘ nda FSH için anlamlı eşik değer analizi	96
Şekil 28. TESE’ de sperm çıkanları tanımlayabilecek AMH anlamsız eşik değeri analizi	101
Şekil 29. Sperm çıkacağını öngörebilecek FSH eşik değeri anlamlı analizi	103
Şekil 30. Tüm kadınlarda, AMH’ nın yaşa bağlı anlamlı değişimi	113
Şekil 31. Grup 1’ de yaşa bağlı AMH’nın anlamsız değişimi	114
Şekil 32. Grup 2’ de AMH’ nın yaşla anlamsız değişimi	115
Şekil 33. Grup 3’ te AMH’ nın yaşla anlamsız değişimi	116
Şekil 34. Grup 4’ te AMH’ nın yaşla anlamlı değişimi	117
Şekil 35. Grup 1’ de grup 2 ye göre AMH eşik değerinin anlamlı analizi	118
Şekil 36. Grup 3’te AMH eşik değerinin anlamlı analizi	120
Şekil 37. Tüm kadınlarda (Grup1-2-3-4) FSH’ nın yaşla anlamsız değişimi	122
Şekil 38. Grup 1’ de FSH’ ın yaşa bağlı anlamlı değişimi	123
Şekil 39. Grup 2’ de FSH’ nın yaşa bağlı anlamsız değişimi	124
Şekil 40. Grup 3’ te FSH’ nın yaşa bağlı anlamsız değişimi	125
Şekil 41. Grup 4’ te FSH’ nın yaşla anlamsız doğrusal değişimi	126
Şekil 42. Grup 1’ de FSH eşik değerinin anlamsız analizi	127
Şekil 43. Grup 3’ te FSH eşik değerinin anlamlı analizi	129

1. GİRİŞ

İnfertilite, en az 1 yıl boyunca devamlı korunmasız cinsel ilişkiye rağmen spontan gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır [1]. 35 yaş üzeri olan kadınlar için bu süre 6 aydır. Evli çiftlerin en yaygın sorunu olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır [2]. Reprodüktif çağıdaki çiftlerin yaklaşık %15' ini etkilemektedir [3]. İnfertilite oranındaki artışa paralel olarak fertilite hizmetleri talebinde de belirgin artış vardır [4]. Bu soruna çözüm bulabilmek adına birçok araştırma yapılmış ve önemli sonuçlar elde edildi [2].

İnfertil çiftlerin yaklaşık %85' inde tanımlanabilir bir neden bulunmakta iken kalan %15' inde ise altta yatan bir neden bulunmaz ve bu hastalar açıklanamayan infertilite grubunda yer almaktadır [1]. Açıklanabilen nedenler arasında ise %33-41' i sadece kadın faktörü, %25-39' u sadece erkek faktörü AİKn %9-39' unun ise hem kadın hem de erkek faktörü kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Dünya genelinde üreme çağındaki çiftlerde görülme insidansı %8-12' dir [5]. Ayrıca Orta ve Doğu Avrupa, Orta ve Güney Asya, Sahra altı Afrika gibi dünyanın bazı bölgelerinde infertilite oranları daha yüksek olup %30' lara ulaşmaktadır [5].

Daha önce hiç canlı gebelik oluşmamış ise primer infertilite, canlı doğum olsun veya olmasın en az bir gebelik geçirilmiş ise sekonder infertilite olarak tanımlanmaktadır.

Over rezervi, primordial folikül havuzunun miktarı ve kalitesiyle ilgilidir. Kadının üreme potansiyelini gösterir. Yapılan çalışmalarda over rezervini belirlemede kullanılan geleneksel parametreler; yaş, bazal estradiol ve FSH düzeyleri, vücut kitle indeksidir. Ek olarak over volümü ölçümü, antral folikül sayımı (AFC), ovaryan ve uterin arterlerin vasküler rezistansı üzerine de çalışılmıştır [6]. Yakın zamanda Transforming growth factor-beta (TGF-beta) ailesinin bir üyesi olan Anti Müleryan Hormon (AMH) over rezervinin bir belirteci olarak kullanılmaya başlandı [7]. Ancak halen dünya genelinde over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılmamış olup en güvenilir parametrenin ne olduğu konusunda çalışmalar sürmektedir.

Kadında AMH, over rezervini gösteren önemli bir parametredir. Folikülogenezde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, prematür over yetmezliği olan hastalara ait over dokusunun immünohistokimyasal boyanmasında, over dokusunun büyük oranda AMH' dan yoksun olduğu gösterildi [8]. Ayrıca AMH 'nın serum değerinin ise menstrüel siklus ve gebelik boyunca stabil kaldığı, eksojen ve endojen hormon değişikliklerinden etkilenmediği saptandı [8].

Erkeklerde AMH, fetal sertoli hücrelerinin fonksiyonel bir belirteçidir. AMH serum seviyeleri, erkeklerde prepubertal döneme kıyasla zamanla kademeli olarak azalmaya başlar. Bu nedenle tıpkı kadında over fonksiyonlarını gösterdiği gibi erkeklerde de testiküler endokrin fonksiyon için iyi bir belirteç olarak kabul edilir [9].

Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde ilk ve temel test standart semen analizidir. Tüm infertil erkeklerin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. Standart semen analizinde, semen volümü ve ph, sperm konsantrasyonu, hareketliliği, morfolojisi, sperm lökosit sayısı değerlendirilen parametrelerdir. Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde kullanılan standart semen analizinde bakılan parametreler fertil ve infertil erkeklerin kesin ayrımında yetersiz kalabilmektedir. Sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi ile ilgili eşik değerler erkeklerin subfertil veya fertil olarak klasifikasyonunda kullanılabilir ancak değerlendirilen parametrelerin hiğbiri infertilite için tanısalsal değildir [10] .

Son 15 yılda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tekniklerinin geliştirilmesi ile başta azoospermi (semende hiç sperm bulunmaması) olmak üzere ileri derecede erkek faktörlü olgularda yeni ve farklı tedavi seçenekleri ortaya çıkmaktadır [11, 12].

Bu bitirme tezinde IVF yapılan, eşinde şiddetli erkek faktörü olan (semen analizi sonucu azospermi veya şiddetli oligospermi olan) kadınlarda gözlemlenen DOR sıklığı araştırılmıştır. Daha ileri aşamada ise bu kadınlarsn DOR olmasına neden olan semenden geçen bir faktör m? ya da erkek AMH' nın bu durumla ilgisi olabilir mi? sorularına yanıt aranmıştır. Azoospermili erkek ile evli olan kadında nedensiz düşük over rezervinin gözlenmesi üzerine araştırma prospektif tasarımıllı, vakalar normal dağılır iken izlenip retrospektif kohort tipinde analiz edilen epidemiyolojik bir çalışma olarak planlandı. IVF yapılan infertil çiftlerde, çalışma grubu olarak eşi şiddetli oligozospermili olanlar ve kontrol grubu olarak eşi normal

olanlar (semen analiz sonucu azospermi veya şiddetli oligospermi olmayan erkek faktörlü erkekler ve açıklanamayan infertil çiftler) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Elde edilen sonuçların YÜT uygulamalarında farklı bir yaklaşım sunması öngörülerek fertilite prognozuna etkisini değerlendirmek üzere erkek AMH ve erkek infertilite tipinin kadın over rezervi, toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, maturasyon oranı ve klinik gebelik sonuçları ile ilişkisi değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Anatomisi ve Fizyolojisi

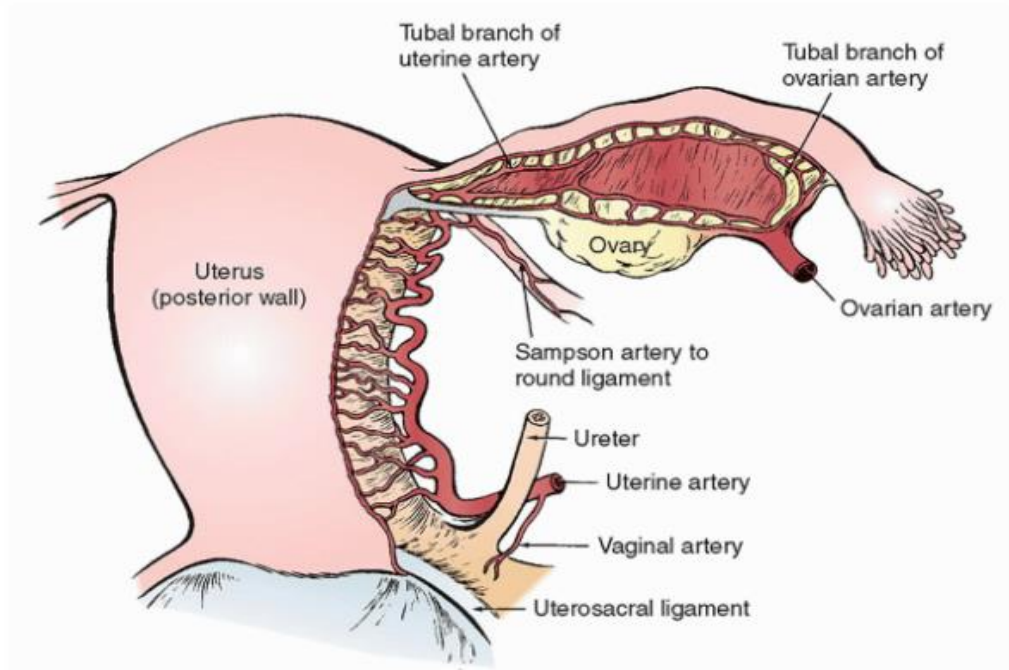
Erişkin hayatta over dokusu ortalama 5-8 gr ağırlığında, yaklaşık 3-5x 1,5x0,6-1,5 cm boyutunda, ovoid şekilli bir organdır. Lateral pelvik duvara yakın yerleşimli, uterusun her iki tarafında yerleşimli, ligamentum latumun posteriorunda ve rektumun anteriorunda yer alır. Overler, her iki tarafta anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezoovaryum) ligamentum latumun arka yaprağına asılıdır. Medial polden ipsilateral uterus kornusuna, ovari proprium ile lateral polden lateral pelvik duvara infundibulopelvik ligaman ile bağlıdır [13].

Over yüzeyinde buluna epitel, tek katlı küboidal hücrelerden oluşur. Epitelin hemen altında ise kollajen içeren tunica albuginea tabakası vardır. Bu tabakanın altında ise over dokusu, foliküllerin bulunduğu korteks, damar ve sinirlerin bulunduğu medulla tabakası vardır.

Temel fizyolojik görevi normal menstrüasyon düzeninin sağlanması, temel steroidogenik hormonlar olan estradiol (E2) ve progesteron (P) üretiminden sorumludur. Her iki olayda, düzenli olarak tekrarlayan foliküler olgunlaşma, ovulasyon, korpus luteum oluşumu ve korpus luteumun gerilemesi fonksiyonları ile bütünleşmiştir. Over dokusuna ait büyüme ve fonksiyonellik, büyüme hormonlarının etkisiyle artan veya azalan bir süreç olduğu için statik bir endokrin organ olarak ele alınır.

Anatomik olarak over; dışta korteks, ite rete ovari (hilus) olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Over dokusunun mezoovaryuma bağlandığı yer hilustur. Burada bulunan hilus hücreleri, sinir, damar, steroidogeneizde aktifleşme veya tümör oluşturma potansiyelini taşımaktadır. Korteksin en dış kısmında bulunan tunica albuginea tabakası vardır. Bu tabakanında üzerinde sırasıyla; tek katlı küboidal epitel olan germinal epitel, over yüzey epiteli ve over mezotelyumu yer almaktadır. Foliküllerin iç kısmında bulunan stromal doku içinde oositler bulunmaktadır. Overin santral meduller alanının çoğu mezonefrik hücrelerden köken almaktadır.

Overin esas arteri, aorta abdominalis' in dalı olan a. ovarica olup, mezoover sınırında a. uterina'nın ovaryen dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 adet arterial dal ile hilustan geçerek medullaya girer. Ovaryen venler, arterleri takip eder ve hilustan geçerek burada pleksus oluşturur. Sağ overyan ven v.cava inferior'a, sol ovaryen ven ise v.renalis' e drene olur [13] (şekil 1).

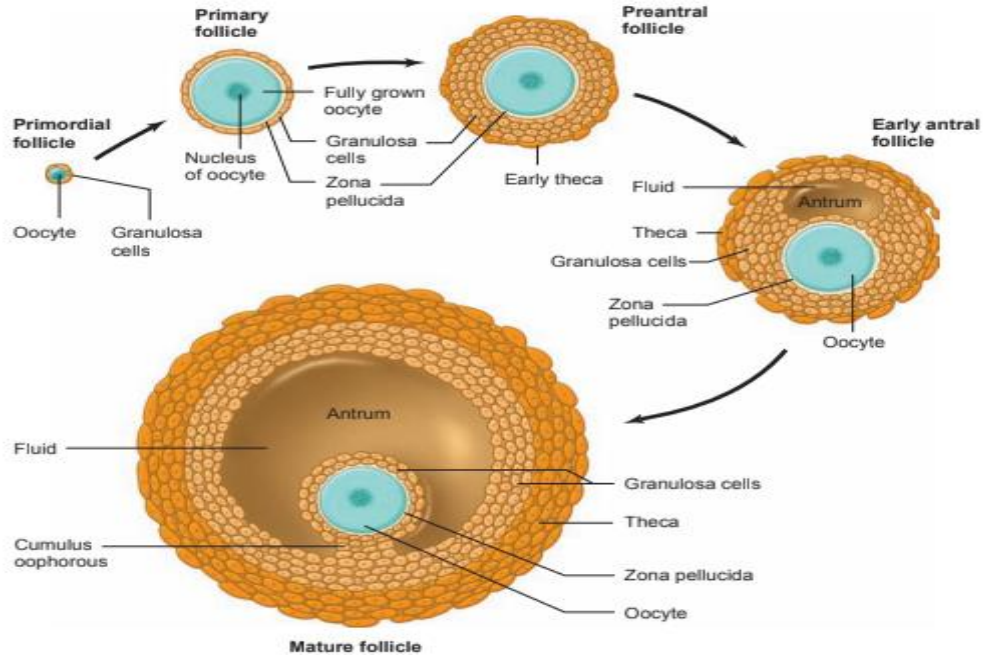


Şekil 1. Over anatomisi ve vaskülarizasyonu [14].

2.1.1. Folikülogenezis

Dış gonada ulaşan primordiyal germ hücreleri farklılaşarak oogonyumları oluşturur. Çok sayıda mitoz geçiren oogonyum hücrelerinin çoğu 3. ayın sonunda hala mitoz geçirmeye devam ederken, diğerleri ise I. mayozun profazının diploten evresinde duraklayarak primer oositleri oluşturur [15]. İntrauterin 5. ayda oogonyumlar çoğalmaya devam ederek maksimum sayıya (yaklaşık 7 milyon) ulaşır. 5. Aydan sonra oogonyumların birçoğu ve primer oosit atreziye uğrar. Doğumdan sonra primer oosit sayısı 600.000- 800.000, pubertenin başında bu sayı 40.000 ve ovulasyonla atılan oosit sayısının ortalama sayısının 500' den az olduğu tahmin edilmektedir. [15, 16]. Atreziye uğramayan ve etrafı tek katlı yassı epitel hücresiyle çevrili olan primer oositler, I. mayozun profazının diploten evresinde

bekler. Bu yapıya primordiyal folikül adı verilir. Primer oositin, ovulasyonla atılana kadar I. mayozun profazının diploten evresinde beklemesi, foliküler hücrelerden salgılanan oosit matürasyon inhibe edici faktör (OMİ) ile sağlanır [15] (Şekil 2). Puberteden sonra meydana gelen 28 günde bir olan ovulasyon ile yaklaşık 30- 40 yıl boyunca her 28 günde tek bir oosit atılır. Menapoz döneminde ise artık atılacak oosit kalmadığı kabul edilir [15, 16].



Şekil 2. Folikülogenez ve korpus luteum oluşumu, over [17].

2.2. Testis Anatomisi

Testis hem ekzokrin (sperm oluşumu) hem de endokrin (testosteron yapımı) fonksiyonları olan, ortalama 20 ml hacminde olan bir çift organdır. Yapılan çalışmalar testis hacmi, sperm konsantrasyonu FSH (Folikül Stimülan Hormon), LH (Luteinize Edici Hormon) ve prolaktin düzeyleri arasında lineer bir ilişki

olduğunu göstermiştir [18]. Testis, testosteron üretiminden sorumlu Leydig hücreleri ile sperm beslenmesini sağlayan, fagositoz yapan ve inhibin hormonu salgılayan Sertoli hücrelerini içermektedir. Bu hücrelerin fonksiyonlarını ise hipofiz kontrol etmektedir [19]. Anatomik olarak Sertoli hücreleri, germinal hücrelerle beraber seminifer tübüllerde bulunurken, Leydig hücreleri ise tübüller arasındaki bağ dokuda (interstisyumda) yer alır. Germ hücrelerini antikorlardan ve çevresel toksinlerden koruyan kan-testis bariyerinin oluşumunda Sertoli hücreleri görev alır [20, 21].

Sperm, 3 parçadan meydana gelir;

1. Akrozom ve nükleus olan baş kısmı,
2. Bağlantı kısmı olan boyun ve
3. Orta, esas ve son parçadan oluşan kuyruk kısmıdır.

2.2.1. Spermatogenezis

Spermatogonyum adı verilen henüz farklılaşmamış, ilkel erkek gamet hücrelerinin spermium adı verilen ileri derecede farklılaşmış hücrelere dönüşmesine spermatogenez adı verilir [22-25]. Seminifer tübüllerin bazal kompartmanında meydana gelen spermatogenez sonucunda, 74 gün sürer ve spermatogonyumlardan mitoz bölünme ile primer spermatositler meydana gelir [21]. Bu aşamada germ hücreleri mayoz bölünme ile 46 kromozomlu diploid

yapıdan 23 kromozomlu haploid yapıya dönüşür. Sonrasında ise 23 kromozomlu haploid ovum ile birleşir ve 46 kromozomlu bir birey oluşmasını sağlar [22-25]. Üç fazda meydana gelen spermatogeneze ilk aşama spermatositogenezis (proliferatif/mitotik faz)' tir. Spermatogenezin başlaması ile 46 kromozomlu spermatogonya büyür ve olgunlaşarak primer spermatositi oluşturur [21].

Primer spermatosit: meydana geldikten hemen sonra I. mayoz bölünmenin profaz evresine girer. Profaz 22 gün sürdüğü için sayıca en çok görülen hücre tipidir. Diploid (46 kromozom) kromozomludur [26]. İkinci faz olan mayoz I' in tamamlanması ile 23 kromozomlu 2 adet sekonder spermatosit oluşur [21].

Sekonder spermatosit: I. mayoz sonunda oluşan sekonder spermatositlerin II. mayoza girmesi neticesinde 23 (haploid) kromozomlu spermatidler oluşur. Primer spermatositten, haploid kromozomlu 4 adet spermatid oluşumu sürecine spermatogenez denir. Spermatidlerin ikisi 22+X, diğer ikisi ise 22+Y düzenindedir [26].

Üçüncü faz ise oluşan spermatidlerin olgun spermatozoaya dönüştüğü spermiyogenezdir [21]. Spermatogenezin başlaması için FSH, devamı içinse testosteron gereklidir. Spermatozoalar matür görünümde olmasına rağmen fonksiyonellik açısından immatürdür [26]. (Şekil 3).

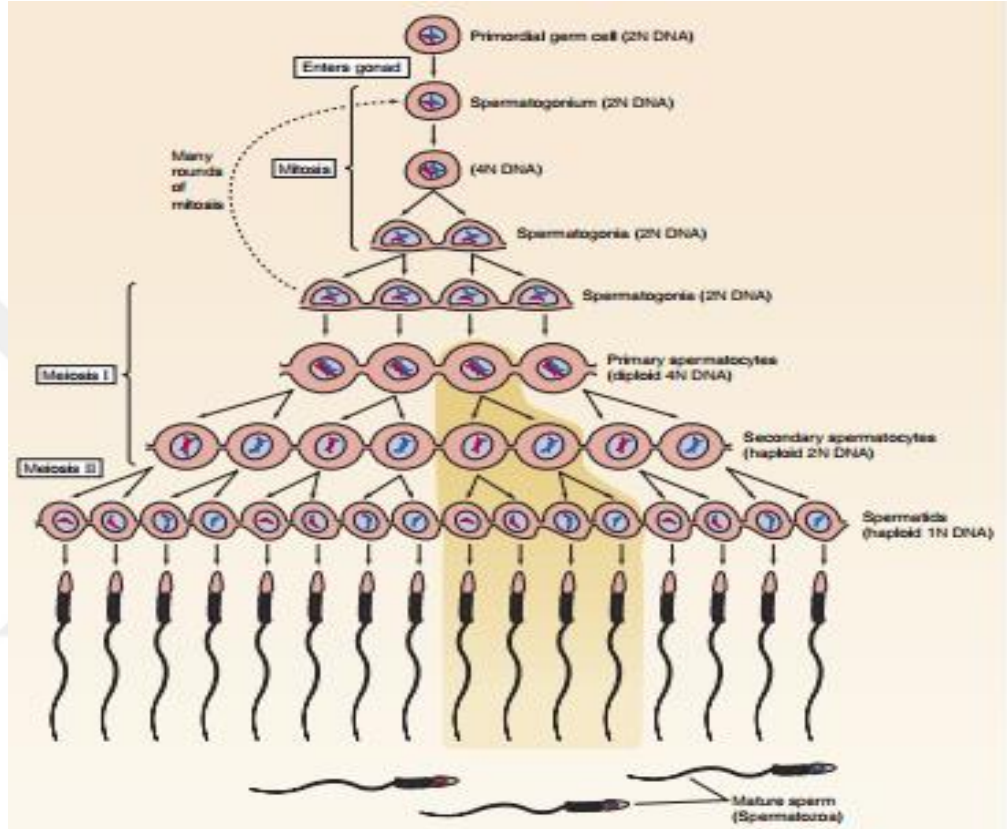
Seminifer tübül lümenine salınan spermatozoalar buradan maturasyona uğrayarak hareket yeteneklerini kazandıkları kaput epididimise taşınır [21]. Dihidrotestosteron, epipidimisin normal fonksiyonu için gerekli olan temel

hormondur [26]. Hareketli ve fertilizasyon özelliği kazanmış olan spermiler ejakülasyon olana kadar epididimiste depolanır [21]. Yapılan çalışmalar, epididimisin kaput kısmından alınan spermilerin ovumu dölleyemediğini ancak kuyruk kısmından alınan spermiler ile döllenebildiğini göstermiştir. Böylece spermilerin kapasitasyon yeteneklerini epididimiste kazandıkları kanıtlanmaktadır [26].

Hipotalamustan pulsatil salınan GnRH, portal dolaşımdan geçer ve hipofizde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Burada kendisine ait olan gonadotropik reseptörlere bağlanarak pulsatil olarak LH ve FSH salgılanmasını sağlar. FSH ve LH sistemik dolaşım vasıtasıyla testise ulaşır. Leydig hücrelerini etkileyen LH sayesinde testosteron, sertoli hücrelerini etkileyen FSH sayesinde ise ABP, inhibin ve aktivin başta olmak üzere çok sayıda molekül salgılanır[27, 28]. FSH ve testosteron spermatogenezin normal işlemesi için kritik öneme sahiptir. Ancak germ hücrelerinde FSH ve testosteron reseptörü bulunmadığı için esas olarak sertoli hücreleri üzerinde etkindirler [29].

Testosteron konsantrasyonu testiste dolaşımdakinin 200 katıdır. Bu sayede spermatogenetik hücreler hem çoğalıp hem de farklılaşabilir [29]. Sertoli hücrelerine bağlanan FSH sayesinde androjen bağlayıcı protein sekresyonu artar. Böylece lokal etkili yüksek testosteron konsantrasyonları sağlanır [30]. Yüksek serum testosteron seviyelerinin negatif feed back etkisi sonucu, hipotalamustan GnRH pulsatil salınımı ve hipofizden LH salınımı azalır. Ancak FSH üzerinde oluşan baskılanma, fizyolojik testosteron düzeyinde meydana gelmez. Hipofizer

FSH salınımının kontrolü sertoli hücresinden FSH stimülasyonuna yanıt olarak salgılanan inhibin B ile sağlanır [30].



Şekil 3. Spermatogenez, spermatik kord [31].

2.3. İnfertilite Tanımı

Latince “fertilis” kelimesinden türetilen fertilite üretken olma hali ve sperm kalitesinin ovumu dölleyebilir özellikte olduğunu gösterir. Kadının yaşı 35’ in altında olduğunda en az 1 yıl veya daha uzun; 35 yaşın üstünde olduğunda ise en az 6 ay veya daha uzun süre korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesine infertilite denir [32]. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa

primer, canlı doğum olsun veya olmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanır [33].

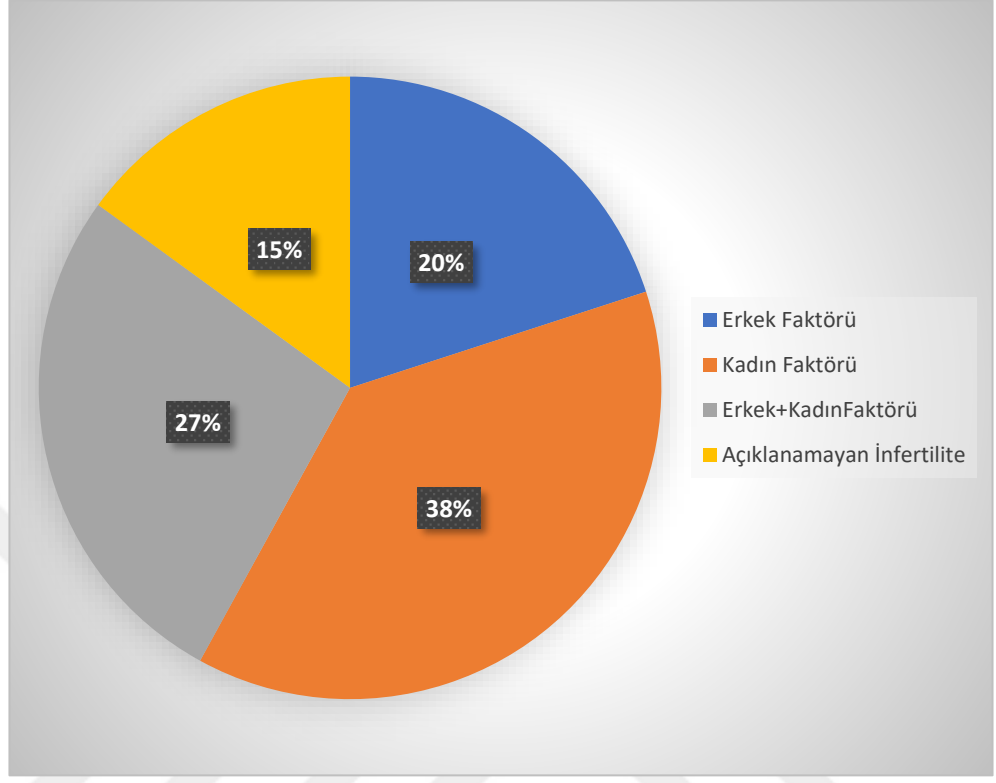
Bir kadının gebe kalabilme kapasitesi fertilite denir. Fekundabilite, bir menstrüel siklus süresince gebe kalabilme kapasitesi; fekundite ise bir menstrüel canlı doğum olma olasılığıdır [33]. Tüm kadınların 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiyle gebe kalma olasılığı %84' ken ortalama 2 yıl sonra bu oran %92' ye yükselmektedir [34]. Fekundabilite ise ilk 3 ayda %25' ken, 1 yıl içerisinde azalır ve sonraki 9 ayda %11' e düşmektedir [35]. Bu nedenle infertilite değerlendirmesine başlama zamanı için ortak görüş, 12 ay düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesidir [32]. Bir menstrüel siklusta gebelik beklentisi yaklaşık olarak %15-25' ken gebe kalma ihtimali korunmasız ilişkinin devam ettiği ilk yıl süresince her ay düşme eğilimindeyken; kümülatif gebelik oranları artar [36].

Doğurganlık hem kadında hem de erkekte yaşla birlikte azalmaktadır. Ancak yaşla fertilitenin azalmasının etkisi kadında daha belirgindir [37]. Yaşla birlikte kromozomal anomali ve spontan abortus olma ihtimali artar. Abortus görülme ihtimali 30' lu yaşlara kadar %10, 30' lu yaşların sonunda %18, 40' lı yaşlarda ise %34' e çıkar. Hayat tarzı, diyet, çok zayıf ve çok şişman olma durumu fertilite üzerinde belirgin etkilidir. Sigara içindeki kimyasallar, karaciğerdeki steroid hormonların metabolizmasını artırarak kan seviyesini düşürür ayrıca foliküler tükenmeyi hızlandırır. Alkol ve kafein de doza bağımlı olarak fertilitede azalmaya neden olmaktadır [38]. İnfertilite özellikle kadınlarda anksiyete ve/veya

depresyona neden olmaktadır. Yapılan araştırmalar anksiyete ve stresin tedavi başarısını azalttığını göstermiştir [39-41].

2.3.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin kadın ve erkek dağılımını her ne kadar kesin bir şekilde tanımlanmasa da, DSÖ' nün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre nedenlerin dağılımını; %20' sinde erkek faktörü, %38' inde kadın faktörü, %27' sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15'inde ise açıklanamaya şeklinde olduğu belirtilmiştir [42]. Genç yaşta olan kadınlarda sıklıkla ovulatuvar bozukluklar, tubal ve peritoneal patolojiler ise genç ve yaşlı kadınlarda eşit sıklıkta görölmektedir. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite ise yaşlı çiftlerde daha sık görölmektedir [43].



Şekil 4. İnfertilite nedenleri

2.3.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

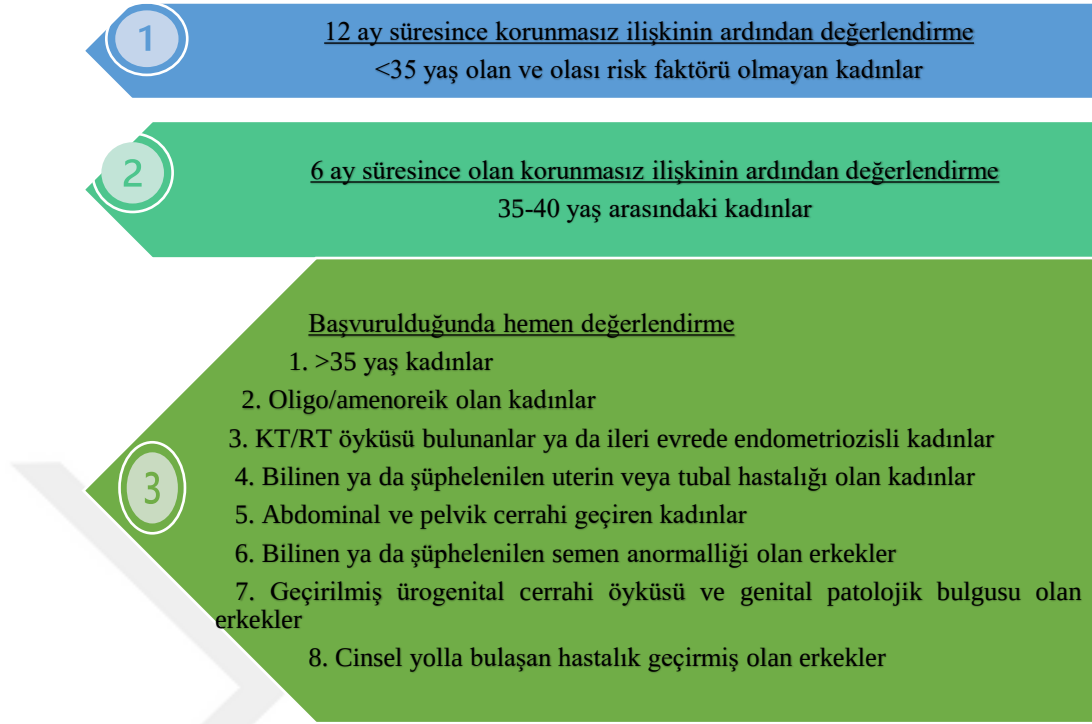
2.3.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

İnfertilite değerlendirilirken öyküde dikkat edilecek noktalar;

- İnfertilite süresi ne kadar?
- Eğer yapıldıysa daha önceki değerlendirme veya tedavinin sonuçları nedir?
- Menstrüel siklusların uzunluğu ve karakteristiği ovulatuvar durumu belirlemeye katkı sağlayacaktır.

- Öyküde mutlaka disparoni, dismenore, galaktore, hirsutizm, pelvik ağrı, cinsel yolla bulaşan hastalık veya pelvik inflamatuvar hastalık öyküsünün varlığı, tiroid hastalığına yönelik semptomlar sorgulanmalıdır.
- İlişki sıklığı, seksüel disfonksiyon varlığı, koitus ile ilgili alışkanlıklar sorgulanmalıdır.
- Ailede infertilite öyküsü, doğum defekti, genetik mutasyon ve mental retardasyon varlığı sorgulanmalıdır.
- Yaş, egzersiz, diyet, stres varlığı, alkol ve sigara kullanımı sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede ise infertilitenin potansiyel nedenlerine yönelik; vücut kitle endeksi, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, guatr, galaktore ve androjen fazlalığı bulgularının (hirsutizm, akne, virilizasyon, erkekte saç dökülmesi) varlığına bakılmalıdır. Adneksiyal bölgede, douglasta kitle veya hassasiyet pelvik enflamatuvar hastalık ve endometriozis bulgusu olabilir. Douglasta, uterosakral ligamentte, rektovajinal septumda, palpasyonda hassas nodüllerin varlığı endometriozis lehine bulgular olabilir. Serviks ve vajinada yapısal anomalilerin varlığı, uterusta myom, adenomyozis, irregülerite, boyut artışı, mobilizasyonun kaybı uterin anomali veya patolojilerin bulgusu olabilir.



Şekil 5. Yaş aralıklarına göre infertilitenin değerlendirilmesi

2.3.2.2. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Erkek infertilitesi değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken basamaklar

[44];

- Hikâye- anamnez,
- Fizik muayene,
- Semen analizi,
- Genetik testler,
- Endokrin testler

Değerlendirmenin temel amacı infertiliteye yol açan durum veya durumları tespit etmek olup bulunan nedene yönelik tedavi uygulanır. Ancak herhangi bir etyolojik faktör saptanamaması halinde ise ampirik tedavi, intrauterin inseminasyon (IUI) veya in vitro fertilizasyon (IVF) gibi tedavi yöntemleri önerilebilir. Fizik muayenede hastanın vücut yapısı, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, virilizasyon ve jinekomasti varlığı, peniste kurvatür varlığı, üretral meatusun yeri ve testis boyutu incelenir. Normalde testis volümü 24 ± 4 ml' dir. Eğer testis volümü düşük ise bu seminifer tübül sayısının az olduğu anlamına gelecektir. Endurasyonlar, düzensizlikler ve kistik oluşumlar epididim muayenesi esnasında tespit edilebilecektir. Spermatik kord ayakta muayene edilerek varikosel araştırılmalıdır [45]

Semen Analizi

Erkek hastanın değerlendirilmesinde en önemli parametre olan semen analizi, en az 15 gün aralıklarla iki ya da üç kez yapılmalıdır [44, 46]. 2-7 günlük cinsel perhiz sonrası semen örneği alınmalıdır. İdeal semen toplama yöntemi ise mastürbasyon ile temiz kutuya alınmasıdır. Semen örneği toplandıktan sonra bir saat içinde incelenmelidir [44]. Aynı hastaya ait farklı semen örneklerinin doğru biçimde karşılaştırılmasının yapılabilmesi için örnek toplamadan önceki cinsel perhiz süresinin sabit tutulması önem taşır [46]. Cinsel perhiz süresince sperm morfolojisi ve motilitesinde değişiklik olmaz ancak sperm sayısında günlük %25 artış olur. Ancak bir haftadan uzun zaman geçerse sperm motilitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Dışardan getirilecek sperm örnekleri bir saat içerisinde ve

vücut ısısında getirilmelidir [47] . DSÖ’ nün standart semen analizinde belirlediği alt sınırlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir [44].

Tablo 1. Semen analizi normal referans değerleri

Volüm	1,5 ml
Sperm konsantrasyonu	15 milyon spermatozoa/ml
Total sperm sayısı	39 milyon spermatozoa/ ejakülat
Morfoloji	%4 (normal morfoloji)
İleri hareketli sperm oranı	%32
Total hareketli sperm oranı	%40

Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglütinasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir [48].

DSÖ parametrelerine göre sperm analizinde kullanılan terimler [49, 50];

1. **Aspermi:** Retrograd ejakülasyon, vasküler nedenler, hormonal nedenler ve ereksiyon bozukluklarının neden olduğu ejakülat yokluğu demektir.

2. **Hipospermi:** Prostat, seminal vezikül ve vas deferens enfeksiyonu; travma ve tümör, androjen eksikliği, retrograd ejakülasyon ve ejakülatuar kanal tıkanıklıklarının neden olduğu durum olup ejakülatın 2 ml. den az olmasına denir.

3. **Hiperspermi/ Polizoospermi:** özellikle cinsel ilişkinin normalden az olduğu ve prostat ile seminal vezikül enfeksiyonunda görülen sperm konsantrasyonunun 250 milyon/ml’ den fazla olması durumudur [51].

4. **Ejekülatta koagülasyon bozukluğu:** Seminal vezikül patolojilerinde gözlenen ejekülatın koagüle olamaması durumudur.

5. **Ejekülatta likefaksiyon bozukluğu:** Prostat ve bulbo-üretal bez patolojilerinde meydana gelen ejekülatta likefaksiyon olmaması durumudur.

6. **Azospermi:** Nedenleri arasında genetik bozukluklar, hormonal değişiklikler, germinal aplazi, bilateral vas deferens yokluğu ve ejekülatör kanal tıkanıklığı olan ejekülat içinde sperm olmamasıdır.

7. **Oligozoospermi:** Sperm sayısının 15 milyon/ml' nin altında olmasına denir.

- **Hafif oligozoospermi:** sperm sayısının 5-15 milyon/ml' nin aralığında olduğu durumdur.

- **Şiddetli oligozoospermi:** Sperm sayısının 5 milyon/ml' nin altında olduğu durumdur. İdyopatik, sistemik ve genital enfeksiyonlar, kromozomal bozukluklar, inmemiş testis, ilaçlar, koitus sıklığına bağlı nedenlerle meydana gelebilir.

8. **Astenezoospermi:** Özellikle kartagener sendromu gibi konjenital durumlar nedeniyle olabileceği gibi akkiz nedenlerden (enfeksiyon, ilaç, ısı) kaynaklı olarak ortaya çıkabilir. İleri hareketli spermatozoaların <%50 olması ya da ileri hareketli olanların <%25 olmasına denir.

9. **Teratozoospermi:** En önemli nedenleri kromozomal bozukluk, toksik maddeler, seminal kanallarda deformasyon ve epididim enfeksiyonu bulunmaktadır. Normal sperm morfolojisinin <%4 olmasına denir.

10. **Astenoteratozoospermi:** Sperm motilite ve morfolojik incelemesinin normal değerlerin altında olmasıdır.

11. **Oligoastenoteratozoospermi:** Yapılan incelemede sperm sayısı, morfolojisi ve motilitesinin normal sınırın altında olmasıdır.

12. **Nekrozoospermi:** En sık nedenleri idyopatik, toksik madde teması, kartagener sendromu ve koit sıklığının az olmasıdır. Numunenin yapılan incelemesinde %25' den fazla ölü sperm hücresi içermesi anlamına gelir.

Post-ejekulatuar idrar analizi

İdrar örneğinin ejakülasyon sonrası mikroskop ile incelenmesine denir [3, 52] . Özellikle ejakulat volümünün 1 ml' nin altında olduğu ya da hiç olmadığı durumlarda retrograd ejakülasyonun değerlendirildiği yöntemdir. Retrograd ejakülasyonun en sık nedenleri; ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya konjenital bilateral vas deferans agenezisidir. Güncel yaklaşımlarda idrarda en az kaç sperm görülmesi noktasında fikir birliği olmamasına rağmen, aspermi ya da azoospermi tanısı alan bir hastada bakılan post ejakulatuar idrar incelemesinde sperm görülmesi retrograd ejakülasyon varlığını ispatlar. Ancak genel kabul edilen görüş, her sahada 5-10 sperm görülmesinin yeterli olduğudur [53].

Radyolojik değerlendirme

Vazografi

Azospermili hastalarda alınan testis biyopsisi ile spermatogenezin varlığı ispatlandıktan sonra obstrüksiyonun nerede olduğunu saptamak için kullanılır [53].

Transrektal ultrasonografi (TRUS)

Palpasyon ile vas deferensleri ele gelmesine rağmen ejakülatuar volümü az olan azospermik erkeklerde, ejakülatuar kanal tıkanıklığının tespit edilmesine yönelik yapılan TRUS uygulaması ile seminal veziküllerde ve ejakülatuar kanallarda dilatasyon, parsiyel ve komplet obstrüksiyon tespit edilebilir [52, 53].

Skrotal ultrasonografi

Fizik muayane esnasında tespit edilebilen varikosel, spermatosel, vas deferens yokluğu, epididimal sertlik veya testiküler kitle gibi skrotal patolojilerde ya da skrotum ve spermatik kordun muayenesini engelleyen hidrosel gibi anatomik anormalliklerin varlığında, küçük skrotum veya yukarı pozisyonda lokalize olmuş testis yapısının tespit edilmesi halinde skrotal ultrasonografi yapılmasının endikasyonu vardır [54].

Sperm ve semene ait spesifik testler

Rutinde bu testlerin yapılması çoğu zaman gerekmez. Ancak fertilité potansiyelinin tam olarak anlaşılamadığı açıklanamayan infertilite olgularında, erkek faktörünün eşlik edip etmediğini anlamak ya da planlanan YÜT ile tedavi seçimi yapılmasında sperm ve semene ait spesifik testlerden yararlanılabilir. Nadiren gerekli olan bu testler; antisperm antikor tayini, sperm vitalite testi, sperm-servikal mukus etkileşim testi, sperm penetrasyon testi, akrozom reaksiyonu, hemizona testi, sperm kreatin kinaz ölçümü, ROS tayini, sperm yüzeyinde mannoz reseptör tayinidir [54].

Endokrin testler

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde kullanılan hormonal testler; serum testosteron, FSH ve LH' dır [55]. Eğer sperm konsantrasyonu <5-10 milyon/ml ise, cinsel fonksiyonlarda bozulma varsa, hormonal bozukluk varlığını düşündüren bulgular (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu) varsa endokrin değerlendirme yapılmalıdır [56]. Serum testosteron seviyesi düşükken, serum FSH ve LH konsantrasyonu yüksekse primer hipogonadizm; serum FSH ve LH konsantrasyonu düşük veya normal ise sekonder hipogonadizm tanısı konur. Sperm sayısı ve serum LH konsantrasyonu düşük olan erkeklerde özellikle ekzojen anabolik veya androjenik steroidlerin kullanımı düşünülmelidir. Normal veya düşük serum LH konsantrasyonu ve düşük serum testosteron konsantrasyonu olan erkeklerde ise serum prolaktin düzeyi ölçülmelidir [32].

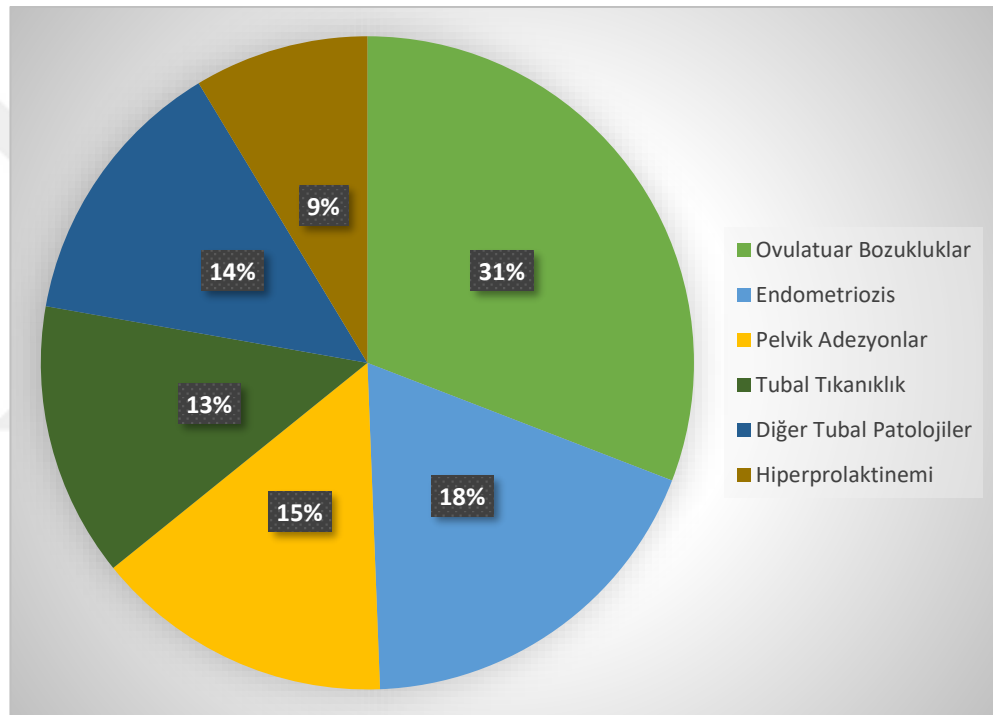
Genetik testler

Azoospermi tanısı alan erkeklerin %10-15' inde, oligozoospermi tanısı alan erkeklerin %5' inde, normal erkeklerin ise %1' inden azında karyotip anomalisi bulunur [57]. En sık tespit edilebilen kromozomal anomali Klinefelter sendromudur. Azoospermik veya şiddetli oligozoospermik erkeklerin %10-15' inde Y kromozom mikrolelesyonu saptanır [58]. Yapılan çalışmalar, TESE yapılacak olgularda önceden Y kromozomundaki delesyona uğramış bölgenin saptanmasının, TESE' de hücre bulma ihtimalini öngörmede prognostik öneme sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle AZFc bölgesini de içine alan kombine delesyonlarda (AZFb+c, AZFa+b+c) spermatozoaların total yokluğu söz konusudur.

Erkek infertilitesine bağlı olguların çoğunun idyopatik olarak adlandırılmasının nedeni, spermatogenez ve temel sperm fonksiyon mekanizmalarının anlaşılamamış olmasıdır. Benzer şekilde genetik infertilite olgularında spermatogenetik bozukluğun moleküler temelinin altında yatan mekanizmaların henüz çözümlenememiş olmasıdır. Testiküler ve spermatozoal ekspresyon çalışmaları, geniş tabanlı asosiasyon çalışmalarının yapılması ve spermatogenezin moleküler mekanizmalarının aydınlatılması ile bu konudaki tanı ve tedavilerin doğru yönlendirilmesi sağlanacaktır [59].

2.3.2.3. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

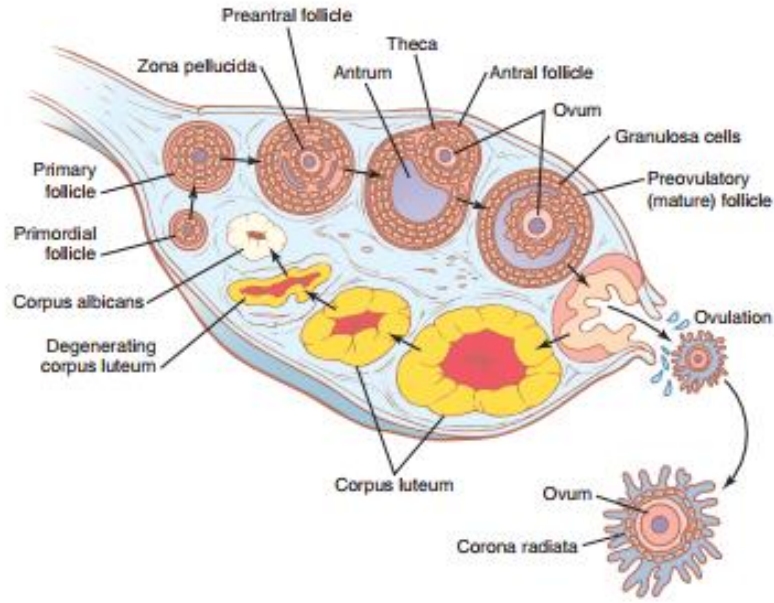
İnfertilite nedenlerinin %81' ini, kadın faktörü ilişkili nedenler oluşturmakta olup en sık görülen kadın infertilitesi nedenini ovulatuvar bozukluklar oluşturmaktadır.



Şekil 6. Kadın infertilisi nedenleri

Ovulatuvar Disfonksiyon

Her ay düzenli ovulasyon olabilmesi için hipotalamo- hipofiz ve over aksının düzgün çalışması gerekmektedir. Bu aksa ait basamakların herhangi bir noktasında aksaklık meydana gelirse anovulasyon, amenore veya menstrüel düzensizlikler olarak ortaya çıkabilen ovulatuvar bozukluklar oluşabilir [60].



Şekil 7. Ovulasyon [61]

Oligoovulasyon ve anovulasyon durumunda her ay düzenli olarak ovum atılamadığı için infertilite ile sonuçlanır [62]. İnfertil bireyde ovulatuar disfonksiyon durumunda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, polikistik over sendromu (PKOS), anokreksiya nevroza, prematür over yetmezliği, hiperprolaktinemi, hipotiroidizm gibi hastalıklar akla gelmelidir [63]. Her ay düzenli adet gören, memede hassasiyet, dismenore, bulantı gibi menstrual semptomları olan kadınların ovulatuar oldukları kabul edilmektedir [62].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), anovulasyonu 3 ana grup içinde değerlendirmiş olup hiperprolaktinemi durumunu ise ek bir patoloji olarak ele almaktadır [64].

DSÖ Grup 1: Hipogonadotropik hipogonadizmi olan anovulatuar bireylerdir [64]. Hipotalamustan yeterli GnRH sekresyonu ya da üretiminin

olmadığı ya da hipofizer gonadotropinlerin (FSH, LH) salınımının yetersiz olduğu durumdur [60]. Bu hastalarda endojen östrojen aktivitesi olmadığı için primer veya sekonder amenore ile başvururlar. FSH ve östrojen düzeyinin düşük olduğu amenoresi olan kadınlardır. Dolayısıyla tedavide FSH ve LH aktivitesinin olduğu gonadotropine ihtiyaç vardır [64]. Fizyolojik puberte tarda, Kallman sendromu, santral sinir sistemi tümörlerinde ve hipotalamik/ hipofizer disfonksiyon durumlarında da hipogonadotropik hipogonadizm meydana gelmektedir. En sık fizyolojik gecikme (fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi) izlenmektedir [60]. Bu hastalarda anamnez alırken mutlaka aşırı kilo kaybı ve malnütrisyon varlığı sorgulanmalıdır. Kallman sendromu, GnRh salınımının izole eksikliği olup, klinikte hipoozmi ve renk körlüğünün eşlik ettiği, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır [60].

DSÖ Grup 2: Gonadotropin düzeyleri normal olup endojen östrojen aktivitesi olan anovulatuvar kadınlardır. Bu grubun çoğunu PKOS tanısı olan kadınlar oluşturmaktadır. FSH düzeyi normal- düşük sınırdadır, amenore ya da oligomenore, menstrüel bozukluk, anovulatuvar siklus ve luteal faz yetmezliği olan hipotalamo-hipofizer disfonksiyon durumudur. Ancak prolaktin düzeyleri normal aralıktadır. Bu grup hastalarda tedaviye klomifen sitratla başlanır. Cevap alınamazsa gonadotropinlere geçilir [64].

DSÖ Grup 3: Overyan yetmezlik durumları, disgenezi ve rezistans durumlarında görülen hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterize tablodur. FSH düzeyi yüksek, östrojen düşük, progesteron çekilme testi negatiftir [64].

Prematür overyan yetmezlik; adet düzensizliği, sıcak basması, vajinal kuruluk semptomlarının ön planda olduğu 40 yaştan önce olan normal over fonksiyonlarının bozulması durumudur. Artmış FSH, düşük östradiol ve düşük AMH (Anti-Mülyen Hormon) düzeyi tanıda yardımcıdır [62]. Genç kadınlarda saptanan en sık genetik nedenler (Turner Sendromu) saptanır [65]. Otuz yaşın altında saptanması durumunda mutlaka karyotip tayini istenmelidir. Y kromozomunun mevcudiyeti halinde ise gonadektomi yapılması gereklidir. Overyan yetmezliğin erişkinde en sık nedeni otoimmün faktörlerdir [66].

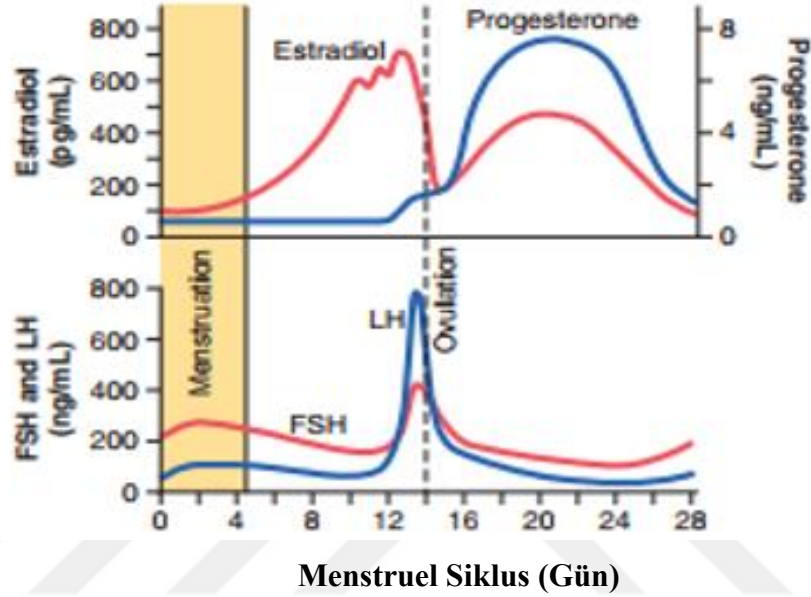
Hiperprolaktinematik anovulasyon: Serum gonadotropin seviyesi normal olup regüler anovulatuvar sikluslar vardır. Hiperprolaktinemiye bağlı gonadotropin salınımı inhibe olduğu için çoğunun oligo-amenoresi vardır.

Ovulasyon varlığını kanıtlamak için kullanılan yöntemler;

1. *Hikâye*: Menstrüel siklus süresinin 21 günden kısa 35 günden uzun olduğu genellikle ovulatuvar bozukluk olduğunu gösterir. Siklusların düzenli olması ile beraber menstrüasyon öncesinde alt batında duyulan ağrı, servikal mukus kıvamında artış, memelerde hassasiyet bulgularının olması ovulasyon olduğu lehine yorumlanabilir [64].

2. *LH monitörizasyonu*: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir [67-69]. Sabah saatlerinde pik seviyede olan LH, birkaç saat içinde idrarda saptanabilir. Bu yükseklik idrar LH kitleriyle ELİSA yöntemi ile saptanabilir [70, 71]. Bu durum yapılan bir çalışmada idrar LH

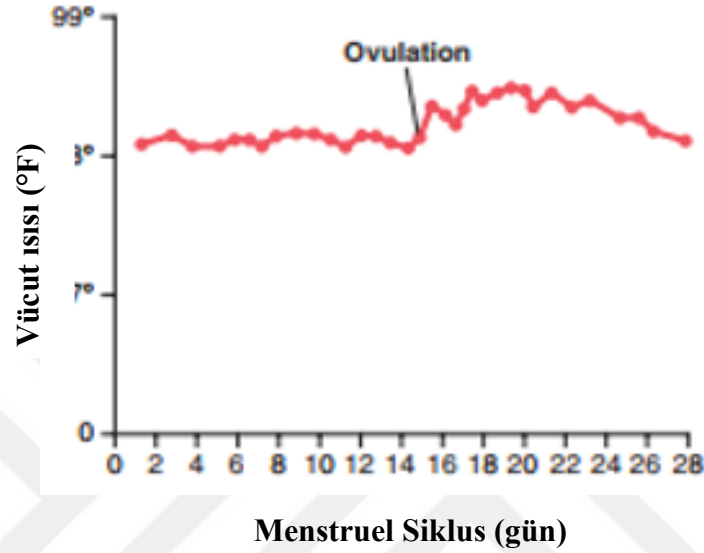
kit sonuçlarıyla transvajinal ultrasonografide ovulasyonun saptanması arasında paralellik olduğu ispatlanmıştır [72].



Şekil 8. Menstruasyon sırasında overyan hormonların ve gonadotropinlerin plazma konsantrasyonları [61].

3. *Bazal vücut ısı ölçümü:* Uygulaması ucuz ve uyumu kolay olan bu temel infertilite testinde, siklusun ilk günü başlamak şartıyla her sabah aynı saatte ölçülen bazal vücut ısısının ısı takip kartına işlenmesi ile takip edilir. Preovulatuvar dönemde vücut ısısı 36,5 °C’ dir [66, 73]. Korpus luteumdan progesteron salgılanması ovulasyonu takiben meydana gelir [73]. Termojenik etkili olan progesteronun sayesinde luteal fazda vücut ısısında gözlenen 0,2-0,3 °C’ lik artışın en az 10 gün sürmesi beklenir. Dolayısıyla menstrüasyon döngüsünün birinci ve ikinci dönemi arasında gözlemlenen bu ısı farkı neticesinde bifazik düzen söz konusudur. Eğer bu düzen monofazik ise anovulatuvar durum, eğer bazal vücut

ısısındaki artış 10 günden kısa ise kesin olmamakla beraber luteal faz yetmezliği lehine bir durum düşündürür [66].



Şekil 9. Ovulasyondan sonra bazal vücut ısısında meydana gelen kısa süreli değişiklik [61].

4. *Midluteal Fazda Serum Progesteron Ölçümü:* 28 günlük bir siklusta sekresyonun pik yaptığı midluteal faz 21-23. günler arasındır. Bu dönemde bakılan serum progesteron düzeyi 10 ng/ ml ise yeterli luteal faz ve ovulasyon vardır [74, 75]. Unutulmaması gereken nokta, serum progesteron ölçümünün tam olarak endometrial cevabı göstermeyeceği ve ovulatuar fonksiyonu değerlendirirken tek bir progesteron ölçümünün yeterli olmayabileceğidir [76, 77]. Ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron seviyesi ölçüldükten sonra ya ölçümlerin toplamı >30 ng/ml ya da tek ölçümde >10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur [78].

5. *Endometrial Biyopsi*: Beklenen menstrüasyondan 2-3 gün önce yani geç luteal dönemde, pipel veya novak kürele alınır. Histopatolojik incelemede proliferatif endometrium saptanması anovulasyonu gösterir. Histolojik olarak tanımlanan gün ile kronolojik gün karşılatırılır, siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme varsa luteal faz yetmezliğini düşündürür [79]. Eğer histopatolojik incelemede sekretuar endometrium saptanırsa ovulasyonun varlığını gösterir [76, 80].

6. *Ultrasonografik Değerlendirme*: Ultrason ile seri yapılan takiplerde dominant folikül gelişimi ve ovulasyon olup olmadığı tespit edilebilir. Menstruasyonun 3. gününde tvusg ile overler ve overlerde bulunan antral foliküller değerlendirilmelidir [66].

Siklusun 5-7. günlerinde dominant folikül seçilimi olur. Ovulasyona kadar geçen sürede 1-4 mm/gün büyüme gösterir. Dominant folikül çapı 21-23 mm olduğunda ovulasyona gerçekleşir [81]. Ovulasyonda tvusg ile değerlendirme sonucunda; folikül kollapsı, folikül sınırlarında düzensizleşme, cul-de-sac da serbest mayi, folikülün internal heterojenitisinde ise artma meydana gelir [82].

Anatomik NedenlerTubal Faktör

Tubal ve peritoneal patoloji infertil çiftlerin %30-35' inde görülmekte olup sık olarak karşılaşılan infertilite nedenlerindendir. Tubal faktör nedenli infertilitenin en sık nedeni pelvik inflamatuvar hastalık olup sperm ve oosit transportunu bozarak infertiliteye yol açar [43]. Tubal polipler sadece tubal

infertilite nedeni olurken; pelvik adezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş pelvik cerrahi, ekstragenital nedenli enfeksiyonlar, genital tüberküloz, endometriozis tubo-peritoneal infertiliteye neden olabilir [66].

Tubal pasajı değerlendirmek için siklusun 6-10. günleri arasında yapılan histerosalpingografi (HSG) kullanılan en yaygın yöntemdir. Tubal obstrüksiyonu saptamada duyarlılığı % 80' lerde olup özgüllüğü yaklaşık %90' dır [83]. Çekile HSG' de bilateral tubal tıkanıklık tespit edilirse ileri tetkik gereklidir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tespitinde kullanılabilecek en iyi tetkik laparoskopidir. Tuba distalinde obstrüksiyon sonucu oluşan hidrosalpinks oosit ve sperm transportunda bozulmaya ek olarak tubal içeriğin endometrial kaviteye retrograd akımı neticesinde embriyonun implantasyonunda bozulmaya yol açar. Bu nedenle cerrahi olarak hidrosalpinks odağının çıkarılması IVF başarısını artırmaktadır [84]. Hidrosalpinks olan tüm kadınlara IVF tedavisine başlamadan önce salpenjektomi yapılması önerilir [85].

Uterin Faktör

Mekanik veya endometrial resptivitede azalmaya bağlı olarak meydana gelen başarısız implantasyonun en önemli nedenidir [86].

Konjenital uterin malformasyonlar: Bireyin gebe kalma kapasitesini etkilemezler. Ancak tekrarlayan gebelik kayıpları ve mevcut gebelikte olası obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidirler. En sık görüleni uterin septumdur. Görülme sıklığı %1 olup fertil ve infertil kadın popülasyonlarında benzerdir. Ancak

tekrarlayan gebelik kayıplarında görülme yüzdesi daha yüksek (%3-5) bulunmuştur. Uterin septuma bağlı tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda histeroskopik septum rezeksiyonu sonrasında spontan abortus oranlarının azaldığı tespit edilmiştir [87].

Edinsel uterin malformasyonlar: Leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin sineşiler edinsel anomalilerdir [88].

Myoma uteri: Uterus düz kasından köken alan monoklonal tümörlerdir [86]. Her ne kadar infertilite ile ilişkisi net olarak ispatlanmasada, komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe uterin kontraktilitenin bozulmasına sebep olarak fertilizasyonu bozduğu düşünülmektedir [87]. Tüplerin interstisyel kısmını tutan obstrüksiyon, nonfonksiyonel uterin kontraktiliteye bağlı olarak ovum ve sperm transportunun bozulması ve lokal kan akımında bozulmaya bağlı olarak endometrial nekroz alanlarının oluşmasının myoma bağlı infertilitede etkili oldukları düşünülmektedir [89]. İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın yapılan metaanalizinde, postoperatif 1 yıl içinde gebelik oranları %57-67 olarak tespit edilmiş olup preoperatif tespit edilen myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonlarının gebelik sonuçlarını etkilemediği tespit edilmiştir [89]. Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık başka bir çalışmada ise transfer başına gebelik oranı %22, abortus oranı ise %36 bulunmuştur. Mekanik infertiliteye sahip kontrol grubunda ise transfer başına gebelik oranı %25, abortus oranı ise %25 olup anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada HSG ile myomlu hastalar normal ve anormal uterin

kaviteli olmak üzere iki gruba ayrıldığında; embriyo transferi başına gebelik oranları; normal kaviteli olanlarda %30 iken, anormal kaviteli olanlarda %9 bulunmuştur [90].

Endometrial Polip

Prevalansı %3-5' tir. Ancak infertilite nedeniyle başvuran bir kadında asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının %10' lara çıkabileceği bildirilmiştir [91]. Endometriozisi olan kadınlarda daha fazla görülmektedir [92]. Tanısı HSG ve TVUSG ile konulmaktadır.

Asherman Sendromu

Semptomlar yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir; sıklıkla; hipomenore, amenore, dismenore gibi menstrüel bozukluklar ve infertilitedir. Embriyonun implantasyonunu engelleyen bu tabloda, kavitenin küretajı ve tüberküloz (tbc), şistozomiazis, mikobakterilerin neden olduğu intrauterin enfeksiyonlar en sık nedenidir. Tedavide yaklaşım histeroskopik rezeksiyon şeklindedir. Hafif ve orta derecede adezyonları olan 52 hastanın cerrahi sonrasında %90 oranında gebelik elde ettiği ve elde edilen bu gebeliklerin %85' inin canlı doğumla neticelendiği bildirilmiştir [93].

Servikal Faktör

Serviksin fertilitedeki önemi;

- Servikte bulunan yaklaşık 100 tane kripta tarafından üretilen servikal mukus, spermli vajinanın asit ortamından korur [94].
- Servikteki kriptalarda spermli yaklaşık 48 saat canlı kalabildikleri kabul edilmektedir.
- Bozuk morfolojideki sperm geçişini önleyen bir bariyerdir.
- Spermli kapasitasyon ortamıdır.
- Mikroorganizmalara karşı koruyucudur [95].

Menstruel siklus boyunca steroid hormon düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak servikal mukus yapısında değişim olmaktadır. Foliküler fazda, östrojen etkisiyle servikal mukus üretimi, miktarı ve akışkanlığı artar. Böylece sperm geçişi için uygun ortam oluşturulur. Tam tersi progesteron ise servikal mukus üretim ve akışkanlığını azaltarak sperm geçişine engel olur. Servikal mukus yapısındaki siklik değişimler sayesinde ovulasyona yakın dönemde konsepsiyon olasılığı artmaktadır [96-98]. Konjenital malformasyon veya servikal travma, stenoz ve normal servikal mukus üretiminde azalmaya yol açarak infertiliteye neden olabilir [99].

Endometriozis

Endometrial dokunun, gland ve stroma olarak uterin kavite dışında yerleşmesidir. Başta pelvik organlar ve periton olmakla birlikte birçok doku ve organda görülebilir [100, 101]. 30yaş üstünde sıktır. Siyah kadınlarda daha az görülmektedir [66]. Birinci derece akrabada varsa görülme sıklığı 7 kat artar [102].

İnfertiliteye yol açma mekanizması;

- Folikülogenez sürecinde bozulma
- Fertilizasyon kapasitesinde azalma
- İmmünolojik faktörler
- İmplantasyon defektleridir [100, 101].

Tüp ligasyonu yapılan asemptomatik kadınlarda görülme sıklığı %2,5-8, infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda %30-70, pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda ise %4,5-82 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir [103]. Kontrollü retrospektif çalışmalarda spontan abortus oranında %40' a varan artış bildirilmiştir [104-106].

Hormonal Faktörler

Hiperprolaktineminin en sık sebebi prolaktinoma olup, en sık görülen hipofiz tümörüdür. Serum prolaktin düzeyi emzirme döneminde, gebelikte ve stres durumunda artar. Dopamin antagonistlerinin kullanımı, hipotiroidi ve renal hastalık

durumlarında da patolojik düzeyde artabilir. Prolaktin yüksekliğinde GnRH' ın pulsatil salınımı bozulur ve ovulatuvar disfonksiyon olur [107]. Hipertioridide serum SHBG (seks hormon bağlayıcı globülin) ve E2 seviyesinde artışa neden olur. Aynı zamanda mekanizması net olmamakla birlikte serum FSH ve LH seviyeside artar. Bu artışın GnRH' a yanıt olarak salınan FSH/LH oranında artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hipertiroidi durumunda prolaktin düzeyinde anlamlı bir değişim yoktur [108]. Hipertiroidiye eşlik eden primer veya sekonder infertilite prevalansı %5,8' dir [109]. Hipotiroidide ise SHBG bağlama kapasitesi azalır. Testosteron ve estradiolün total plazma konsantrasyonları düşer, serbest formlarının plazma miktarı artar. Bu hastalarda serum FSH ve LH konsantrasyonları genellikle normal olup, artmış hipotalamik TRH (tiroid salıverici hormon) salınımı neticesinde serum PRL düzeyleri artar. Anovulasyona bağlı olarak siklus süresi ve kanama miktarı değişkenlik gösterir [108]. Hipotiroidiye eşlik eden primer veya sekonder infertilite prevalansı %6,2' dir [109].

İmmünolojik Faktörler

Fertil kadınlarda tespit edilen otoantikör miktarı %1-4 iken, bu oran infertil kadınlarda yaklaşık %15-45' tir. İmmünolojik infertilitede antisperma antikörlerinin tanısı için sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri kullanılmaktadır. Ancak infertilite tedavisinde bu testlerin kullanılmasında fikir birliği yoktur [110].

Genetik Nedenler

İnfertilite ile ilişkili en sık görülen anöploidi kadınlarda 45,X (Turner Sendromu), erkeklerde ise 45,XXY (Klinifelter Sendromu) olup infertil popülasyonda anormal karyotip yapısı bulunma olasılığı artmıştır [99].

2.3.2.4. Over Rezervi ve Değerlendirilmesi

Over rezervi, oositlerin kalite ve sayısını gösteren, overin fonksiyonel kapasitesini ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan testler bulunmaktadır. Over rezervini gösterecek ideal test;

- Bireyin tedavili ya da tedavisiz gebe kalma olasılığını tayin edebilmeli,
- Canlı doğum yapma olasılığını tahmin edebilmeli,
- Overin fonksiyonel kapasitesi azalmadan ne kadar süre daha aynı düzeyde devam edebileceğini öngörebilecek bir test olmalı,
- Over stimülasyonu için kullanılacak protokolde optimal dozu ve bireysel prognozu öngörebilmelidir [111].

Tablo 2. Over rezerv testleri

STATİK TESTLER	DİNAMİK TESTLER
• Yaş • Bazal serum FSH • Bazal serum E2 • Bazal serum inhibin B • Bazal AMH • Bazal FSH/LH • Bazal overyan hacim • Bazal antral folikül sayısı • Overyan stromal kan akımı • Over biyopsisi	• Klomifen sitrat testi (CCCT) • GnRH agonist stimülasyon testi (GAST) • Eksojen FSH overyan rezerv test (EFORT)

Yaş

Bireyin fertilité prognozu açısından oldukça önemlidir. Aynı yaş grubunda olan kadın bireyler arasında dahi üreme potansiyeli değişkenlik göstermektedir. Mevcut bilgiler 30' lu yaşlardan itibaren folikül havuzunun azalmaya başladığı şeklindedir [112]. Yapılan çalışmalarda ilerleyen yaşla beraber seksüel disfonksiyon görülme durumunun arttığı ayrıca foliküllerde kromozomal, morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir [113].

FSH

FSH, overde folikül gelişimini uyaran gonadotropindir. Azalan over rezervi neticesinde foliküler gelişim bozulur. Buna yanıt olarak FSH düzeyi artar. Toner ve ark. 1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmada, gebelik ve siklus iptal oranları üzerinde bazal FSH değerinin yaştan daha önemli bir belirleyici olduğu saptanmıştır [114]. FSH düzeyi sikluslar arasında değişkenlikler göstermektedir. Siklusun 2. veya 3. günü bakılan FSH değeri 12 mIU/ml ve üzerinde ise ovulasyon

indüksiyonu veya kontrollü overyan hiperstimülasyona (KOH) over cevabı zayıf olacaktır. Burada FSH' ın üst sınırı merkezlere göre değişmekte olup en yüksek 25 mIU/ml olduğu kabul edilmektedir. Ancak FSH değerinde en az bir kez yükseklik saptanması zayıf over rezervi yönünden anlamlı kabul edilmektedir. FSH değerinin sikluslar arasında dalgalanması over yanıtını değiştirmemektedir [115].

FSH/LH Oranı

FSH normal düzeyde olsa bile FSH/LH oranının artması düşük over rezervi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [116]. Mukherjee ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 41 yaş altındaki FSH<15 olan bireylerde, FSH/LH oranı 3,6' nın üzerine çıktığı zaman over cevabının kötü olduğu saptanmıştır. Yine yapılan başka bir çalışmada FSH/LH oranının, FSH seviyesi yükselmeden önce artmaya başladığı gösterilmiştir [117].

Estradiol (E2)

Erken foliküler fazda bakılan E2 düzeyi over rezervi hakkında bilgi verir. E2 düzeyinin <45 pg/ml olması beklenir. Siklusun 3. günü bakılan E2 düzeyinin >80 pg/ml olması zayıf cevabı öngörür [118]. E2' nin erken artması FSH değerlerini baskılar, artmış değerleri maskeleyiği için over rezervinin yanlış değerlendirilmesine yol açar. Bu nedenler her iki değerin de siklusun 3. günü yüksek olması over yanıtının kötü olacağının göstergesidir. Bir önceki siklusa kalan persiste kistik yapı E2' nin yüksek düzeyde tespit edilmesine yol açacaktır

[119, 120]. KOH’ da hCG günü bakılan E2 düzeyinin 500 pg/ml’ nin altında olması zayıf cevap olarak değerlendirilir [121].

Serum İnhibin B ölçümü

İnhibin, dimerik ve polipeptit yapıda olup, luteal fazda salınan A ve foliküler fazda salınan B olmak üzere iki formu vardır. E2 düzeyi arttıkça dominant folikülden inhibin A salınırken, büyüyen foliküllerde bulunan granüloza hücrelerinden İnhibin B molekülünün sentez ve salınımı olur. İnhibin B geliştirmekte olan foliküllerde sentezlenip yine bu foliküllerden salındığı için over rezervi ile koreledir. Folikül rezervi 30’ lu yaşlar itibariyle azaldıkça üretilen inhibin B miktarında azalacaktır. Folikül sayısında azalmaya paralel olarak FSH düzeyi artar. Sonuç olarak over rezervi azalmaya başladığında FSH artar, inhibin B düzeyi azalır. Ancak bir meta-analiz sonucuna göre bazal inhibin B’ nin tek başına IVF’ e zayıf over yanıtını öngörmeye orta derecede yeterli olduğuna ve diğer over rezerv testlerine kıyasla daha geride kaldığını göstermiştir [122].

Over rezervinin ultrasonografik değerlendirilmesi

TVUSG kullanılarak over hacmi ölçümü ve antral folikül sayısının tespit edilmesi dolaylı olarak over rezervi hakkında bilgi vermektedir. Over hacmi ve antral folikül sayısı arttıkça over rezervinin de arttığı öne sürülmekte olup antral folikül sayısının <6 olması zayıf over cevabı ile ilişkili olmaktadır [123]. Lass ve ark. 140 IVF hastasında yaptıkları çalışmada over hacmi <3 ml ile >3 ml olanlar karşılaştırılmıştır. <3 ml olanlarda bazal FSH düzeyi, siklus toplam oranı,

kullanılan ilaç dozu anlamlı olarak artmış olmasına karşın toplanan oosit sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Ancak iki grup arasında fertilizasyon ve gebelik oranları arasında anlamlı saptanmamıştır [124].

Over Biyopsisi

Over korteksinde birim hacimde bulunan folikül sayısı ve yoğunluğunu gösteren invaziv bir işlemdir. Hem over korteksinde foliküllerin homojen dağılım göstermemesi hem de işlemin niteliğinden ötürü fertilite üzerine olumsuz etkileri olabileceği için rutin kullanımda önerilmemektedir. 2004 yılında Lambalk ve ark. tarafından yapılan çalışmada over rezervini göstermede faydasının olmadığı kanıtlanmıştır [125].

Klomifen sitrat testi (CCCT)

Menstrüasyonun 3. gününde FSH ve E2 ölçümü yapıldıktan sonra 5-9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat oral olarak verilir. 10. günde FSH ve E2 düzeyi tekrar ölçülür. Folikül gelişiminin uyarılmasına cevaben foliküler E2 salgılanması beklenir. Buna bağlı olarak artan E2' nin, FSH' yı baskılar ve FSH artışını engeller. 10.günde yapılan ölçümde FSH bazal değerlere göre artması ya da E2 değerinde anlamlı yükseliş olmaması over rezervinin düşük olduğu yönünde yorumlanır. Siklusun 10. günü FSH> 12 mIU/ml ya da siklusun 3. günü ve 10. günü FSH değerleri toplamı >26 mIU/ml ise anormal yanıt olarak değerlendirilir [126]. Tanbo ve ark. anormal test sonuçlarının, bazal FSH düzeyi ölçümüne göre over yanıtını değerlendirmede daha iyi olduğunu belirtmişlerdir [127].

GnRH analoğu stimölasyon testi (GAST)

GnRH analoğunun uygulanmasının ardından 4-6 gün içinde meydana gelen “flare up etki” sayesinde FSH ve LH artışına cevaben E2 seviyesinde de artış beklenir. Ancak bu testin uygulamasında yaşanan birtakım zorluklar ve pahalı olması nedeniyle pratik kullanımda başvuru olan bir yöntem olmamaktadır [128].

Eksojen FSH overian rezerv testi (EFORT)

Menstrüel siklusun 3. Gününde bakılan serum FSH ve E2 serum düzeyleri ölçüldükten sonra 300 IU FSH enjeksiyonu uygulanır. Uygulama sonrasında E2 düzeyinde %20 veya daha fazla artış olması cevabın iyi olduğu anlamına gelir [129].

Antimöleryan Hormon (AMH)

Möleryan inhibe edici madde (MİS) olarak adlandırılan AMH, 19p13.3 gen lokusunda kodlanan ve transforme edici büyüme faktörleri (TGF) süperailinden, doku büyümesi ve farklılaşmasına yol açan 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki adet monomerden oluşan dimerik bir glikoproteindir [130-132]. AMH geni, 2750 bp uzunluğunda, beş ekzonlu yapıda ve molekülün biyoaktif parçasının kodlandığı kısım guanin ve sitozinden oldukça zengindir [133]. Özellikle gonadal ve mezenşimal hücreler üzerindeki etkisini transmembran serin/treonin kinaz tip 2 reseptörü aracılığıyla göstermektedir [134, 135].

AMH, erkekte testisin sertoli hücrelerinde, kadında ise overin granüloza hücrelerinde üretilir. Embriyogenez sürecinde erkek fetusun sertoli hücrelerinde başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder [136]. AMH, intrauterin hayatta erkek fetus gelişiminde kritik rol oynarken, uterus, üst vajen ve fallop tüplerinin gelişiminde rol alan müleryan kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişiminde rol oynar [137].

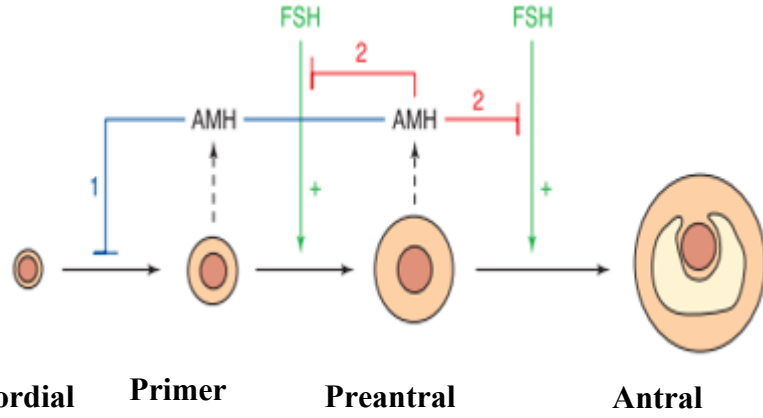
Spermatogenez hem FSH hem de LH' in etkisiyle kontrol edilir. FSH direkt olarak sertoli hücrelerine etki eder. LH ise leydig hücrelerini uyarak testosteron salınımını indükler. Hipofizin anterior lobundan salgılanan FSH, spermatogenezisi stimüle eder. Sertoli hücrelerinden aynı zamanda inhibin salgılanmaktadır. İnhibin kana geçerek ön hipofizden FSH salınımını inhibe eder. Spermatogeneziste, testosteron ile hipofiz hormonları olan FSH, LH ve androjen taşıyıcı proteinlerin rolü vardır. Sertoli hücrelerinden FSH etkisiyle, androgen bağlayıcı protein (ABP) sentez ve salınımı stimüle olur. ABP, testosteron ile bağlanıp seminifer tübül lümenine salınır. FSH spermatogenezisin başlatılması, LH ve testosteron hormonu ise sürekliliği için gereklidir. Testisin esas endokrin salgısı testosterondur. Testosteronun, spermatogenez, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, seksüel olgunlaşma, genital kanallar ve yardımcı üreme bezlerinin fonksiyonlarının devamlılığında rolü vardır. İnterstisyel hücreleri (Leydig hücreleri), testosteron salgılar. Testosteron testiste, seminifer tübüllerde yer alan hedef hücre üzerindeki androjen reseptörüne parakrin yoldan etki eder [138-140]. Yetişkinlerde sertoli hücrelerinde AMH tip 2 reseptörleri tespit edilmesi otokrin etki olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca AMH' nın leydig hücreleri ve yetişkin germ hücrelerine

parakrin etkileri sayesinde, leydig hücre farklılaşması, steroidogenez ve sperm motilitesinin inhibisyonunda rol oynayabilir [136]. Puberte başlaması ile salgılanan LH testisin interstisyel dokusunda bulunan Leydig hücrelerini etkileyerek testesteronun salgılanmasına neden olur. Dolaşım ile tübülüslere gelen testesteronun ABP ile oluşturduğu kompleks spermatogoniumları etkileyerek mitozu başlatmaktadır.

Kadında erkeğe göre daha düşük olan serum AMH değerlerinin dolaşımdaki düzeyi puberte sonrasında giderek azalır ve menapozda tespit edilemez [136]. Menapoz ya da ooferektomi sonrasında dolaşımda bulunan AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek seviyeye inmesi tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. AMH özellikle folikülogenez sırasında etkin olup preantral ve erken antral foliküllerden, foliküller FSH' a duyarlı hale gelinceye kadar salgılanmaktadır. Kısaca AMH over fonksiyonları üzerinde regülatör rol oynamaktadır [141]. Aynı zamanda folikül gelişimini düzenleyerek folikül havuzundaki primordial foliküllerin tükenmesini engeller. AMH ile ilgili çalışmalarda;

1- Primordial foliküllerin recruitmentini engeller. Böylece over rezervinin erken kaybını önlediği,

2- Preantral ve küçük antral foliküllerin gonadotropinlere olan duyarlılığının azalması ile oositleri preovulatar basamaklara hazırladığı gösterilmiştir [142-144].



Şekil 10. AMH, hem recruitment başlangıcında (1) hem de FSH' ın foliküler gelişimi engelleyici (2) yönde etkilidir [8].

Klinikte AMH ölçümü ile over rezervi ve over fonksiyonlarının değerlendirilmesi, granüloza hücreli tümörlerin tanı ve takibinde, pediatrik çağda puberte prekoks ve puberte tarda tanınmasında, kriptoorşidizm ve anorşidizm ayırıcı tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [142, 145]. AMH' nin serum düzeyinin ölçümü 1990' larda "Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA)" yöntemi ile kullanılarak yapılmıştır [146, 147]. Sikluslar arası veya siklus içi değişkenlik oranı en az olan biyomarker olan AMH, büyüyen preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salındığı kanıtlanmıştır. Siklusun 3. günü bakılan AMH değerinin düşük olması kötü over cevabını yansıtır (duyarlılık %75, özgüllük %85). Laboratuvarın cut-off değerine bağlı değişmekle birlikte <0,1-0,3 ng/ml olması düşük over rezervini gösterdiği bildirilmektedir [148]. AMH' nin diğer belirteçlerle kıyaslandığında yaşa bağlı over rezervini daha iyi gösterdiği belirtilmektedir [124]. Normoovulatuvar, fertil kadınlarda kadın yaşında artış ile ters orantılı olarak AMH

serum düzeyinde azalma gözlenmektedir [149]. AMH hem foliküler hem de luteal fazda serumda ölçülebilen tek over rezervi belirteçidir. Yapılan çalışmalarda, serum AMH düzeyi ile bazal antral folikül sayısı, over stimülasyonuna verilen kötü yanıt, IVF’ de siklus iptali, toplanan oosit sayısı, overyan hiperstimülasyon riski, oosit ve embriyo kalitesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur [150-152]. PCOS’ lu kadınlarda AMH serum düzeyinin normalin iki veya üç katı olduğu belirlenmiştir. Eldar-Geva ve ark. serum AMH ölçümünün gebelik elde etme ihtimalini öngörmeye antral folikül sayısı ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir belirteç (serum AMH >18pmol/L iken PPV %67, serum AMH <18 pmol/L iken PPV %39) olduğu sonucuna ulaşmıştır [153]. 2007 yılında Nakhuda ve ark. normal FSH ve E2 seviyeleri olan IVF tedavisi planlanan 37 yaş üzeri kadınlarda serum AMH düzeylerinin siklus iptali ve oosit sayısını FSH ve E2’ ye göre daha iyi öngördüğünü bildirdiler [154].

2.4. Düşük Over Rezervi (DOR)

Overin fonksiyonel kapasitesini belirten DOR terimi, oositlerin sayısını ve kalitesini belirtmek için kullanılmaktadır [155]. DOR, düzenli adet gören ama aynı yaş grubundaki kadınlara göre fertilite kapasitesi azalmış veya ovülasyon indüksiyonuna zayıf yanıt veren kadınları ifade eder. Ancak henüz kabul edilmiş net tanı kriteri yoktur. “ Keay ve ark.” nın 1997 yılında yayınlanan derlemesinde bu kadınların yaklaşık %10’ unun gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt vereceğine inanılmaktadır [156].

Günümüzde DOR tanımında, birçok infertilite merkezi tarafından kabul gören, **ESHRE/ASRM tarafından 2004 yılında kabul edilen “Bologna Kriterleri”** kullanılmaktadır [156].

Bologna kriterleri;

1. İleri anne yaşı (≥ 40 yaş) veya azalmış over yanıtı için diğer risk faktörlerinden herhangi birinin olması
2. Önceki kötü over cevabı (geleneksel stimülasyon protokolleri ile ≤ 4 oosit olması)
3. Anormal over rezerv testi (Antral folikül sayısı (AFC) $< 5-7$ folikül ve AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml).

3 kriterden en az ikisinin varlığında DOR tanısı konmaktadır. Ancak bu durumda kriterleri karşılayabilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması ya da en az 1 tane ovaryan siklusa girmiş olması gerekmektedir. Burada bahsi geçen “diğer risk faktörleri” ise endometrioma kistektomi öyküsü, geçirilmiş PİD öyküsü, özellikle alkilleyici ajanlar ile kemoterapi öyküsü, genetik faktörler (turner sendromu, FMR1 gen mutasyonu) olarak belirlenmiştir [157]. Bu durum, DOR olan ama hiçbir zaman yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanmamış genç kadınların Bologna Kriterleri’ ni karşılamamasına neden olmaktadır. Gebeliği ve canlı doğumu öngörmeye anlamlı değer taşımadığı anlaşılmıştır. Sadece hasta seçimini standardize etmek ve yeni protokollerin uygulanabileceği hasta grubunu

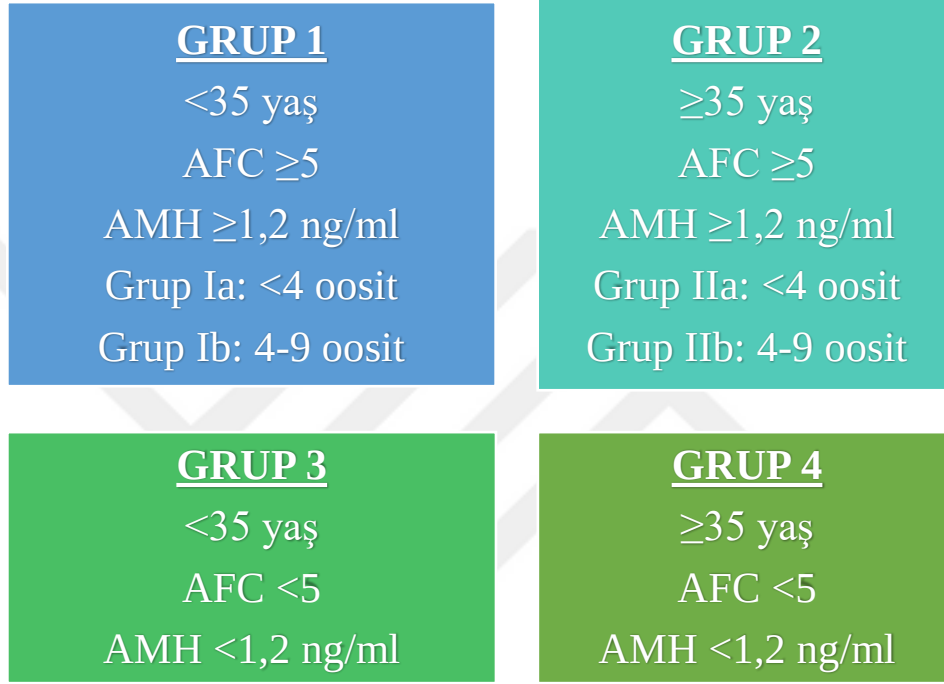
tanımlamaya yardımcı olmaktadır. Bu tanı kriterlerine dayanarak belirlenen hasta grubu geniş ve heterojen bir popülasyon olup, IVF tedavisi için hasta seçimi amacıyla kullanılması önerilmemektedir [157].

Bu kriterler yerine **DOR tanısı için;**

1. DOR için herhangi bir rik faktörü bulunması ve/ veya
 2. Anormal over rezerv testi ($AFC \leq 5-7$ folikül veya $AMH < 0,5-1,1$ ng/ml)
- kriterleri bu hastalar tanımlanırken kullanılmıştır.

“POSEİDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) Kriterleri” ise bir grup klinisyen ve embriyolog tarafından IVF uygulanan ve kötü prognoza sahip hasta grubunu tanımlamak ve tedavi yönetimini planlamak için kullanılmaktadır. Bu sınıflamanın temelinde ise hastanın yaşına oranla en yüksek canlı doğum oranını elde edebilmek için gereken oosit sayısı ve hastanın mevcut durumunu göz önüne alan, bireyselleştirilmiş tedavi rejimi planlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Kullanılacak GnRH analogu ve gonadotropinin tipi, başlangıç dozu ve rejimi hakkında daha detaylı bir sınıflandırma yapılacaktır [158-162]. Bu sınıflamada hastalar yaş, over rezerv belirteçleri (AMH ve AFC) ve stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısı göz önüne alınarak 4 gruba ayrılmaktadır. Yaş için sınır değer olan 35 ise anöploidi oranında belirgin artış saptanan cut-off değeridir. ESHRE, azalmış over yanıtına

sahip hastaları “düşük prognozlu” olarak tanımlamaktadır. Bu tanımlama temelde kümülatif doğum oranında azalma ile ilişkilidir [163].



Şekil 11. POSEİDON kriterlerine göre hasta sınıflaması

2.5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

Overden oosit alınmasını takiben yapılan işlemlere YÜT denir. En sık kullanılanları klasik IVF ve ICSI (intrastoplazmik sperm enjeksiyonu)’ dir. GIFT (laparoskopi ile yapılan tubal oosit ve sperm transferi), ZIFT (zigot intrafallopian transfer) ve TET (tubal embriyo transferi) ise artık tercih edilmeyen ama geçmişte başvurulmuş olan diğer yöntemlerdir [164]. YÜT’ de doğru hasta seçimi başarıyı etkileyen en önemli parametredir. Yaş, over rezervi ve daha önceki reproduktif performans hasta seçiminde önemli bir etkidir. YÜT’ de başarı yaş

ilerledikçe azalmaktadır. Genç, normal over rezervi olan ve daha önceden canlı doğumu olan bireylerde başarı şansı yüksektir. YÜT endikasyonu, ovulasyon indüksiyonuna verilen bireysel yanıt, embriyo kalitesi, labarotuar koşulları, luteal faz süreci, endometrium kalınlığı, sperm kalitesi ise YÜT başarısında etkili olan diğer faktörlerdir. Ek olarak sigara kullanımının IVF başarı şansını yarı yarıya düşürdüğü belirtilmektedir [165, 166].

2.5.1. İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI) ve Endikasyonları

İnce yapılı bir pipet yardımıyla spermin oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir. Erkek faktörü nedenli infertilitede, embriyologların oosit ve sperm ile daha yakın çalışmasına olanak sağlanmıştır [167]. ICSI' de kullanılan sperm, ejakulattan elde edilebileceği gibi Azospermili bireylerde epididimisten (Mikroskopik epididimal sperm aspirasyonu (MESA), Perkütan epididimal sperm aspirasyonu (PESA) veya testiküler sperm aspirasyonu (TESE) elde edilebilir [168].

ICSI endikasyonları:

1. Şiddetli oligo-asteno-teratozoospermi
2. Geçirilmiş başarısız IVF öyküsü
3. Anti-sperm antikor
4. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu

5. Bilateral ejakulatuvar duktus obstrüksiyonu
6. Young sendromu
7. Testiküler yetmezliğe (matürasyon arresti, germ hücre aplazisi) bağlı azoospermi
8. Ejakulatuvar disfonksiyonlar (elektroejekülasyon, retrograd ejakülasyon)
9. Başarısız vazovazostomi ve vazoepididmostomi sonrası
10. Ejakulatta nekrozoospermi
11. Fibrozis nedeniyle epididimal sperm toplananaması
12. Globozoospermi
13. İmmotil silya sendromu (yarısı Kartagener sendromu: situs inversus, bronşiektazi, kronik sinüzit)

2.5.2. İn-Vitro Fertilizasyon (IVF) Tanımı ve Endikasyonları

IVF, kontrollü overyan stimülasyonu sağlamak amacıyla ekzojen gonadotropin uygulanması ile oluşan oositlerin, USG eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilmesi ardından vajinal yoldan endometrial kaviteye transfer edilmesi işlemidir.

IVF Endikasyonları:

- Tubal faktör
- Düşük sperm sayısı veya sperm olmaması (TESE gerektiren azospermi)
- İleri yaş
- Endometriozis
- IUI tedavisine yanıt vermeyen açıklanamayan infertilite
- Anöploid embriyolar ve/veya genetik hastalık taraması [169].

2.5.3. IVF Tedavi Aşamaları

Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon (KOH)

IVF ile birden fazla embriyo elde edilmesi sayesinde gebelik hızının arttığıının saptanması sonucunda multifoliküler gelişimin elde edilebileceği KOH rejimleri ön plana çıkmıştır. Burada amaç, overlerden çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmesidir. KOH rejimlerinde sıklıkla kullanılan ajanlar; klomifen sitrat, Human Menapozal Gonadotropin (hMG), saf ya da rekombinant FSH (rFSH)' dır.

İdeal ovülasyon indüksiyonu protokolü düşük maliyetli, yan etki profili ve siklus iptal oranı düşük, gebelik oranı yüksek olan prosedürlerdir. Başarılı bir

ovulasyon indüksiyonu için gerekli stimülasyon süresi ve dozu, hastalar arasında hatta aynı hastada sikluslar arasında dahi değişiklik gösterebilmektedir.

2.5.4. Kullanılan İlaçlar

Klomifen Sitrat (CC): Hipotalamus ve hipofizde bulunan hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girer, resptöre uzun süre bağlı kalır ve ortamdaki resptör sayısını azaltır. Bu sayede östrojenin bağlanmasını önleyerek hem östrojen agonisti hem de antagonisti etkilerini birlikte gösterir. En önemli kullanım endikasyonu anovulatuvar infertilite olup diğer endikasyonları ise luteal faz defekti ve açıklanamayan infertilitedir. Malignite, over kisti ve karaciğer hastalığı durumunda kullanımı kontrendikedir [164]. Ancak gondotropin tedavisinde gözlemlenen multifoliküler gelişim CC ile tedavide daha az izlenmektedir.

Gonadotropinler: Glikoprotein yapıda hormonlardır. Yapısında bulunan sialik asit içeriğinin fazla miktarda olması preparatın biyolojik yarılanma ömrünü uzatmaktadır. Dolayısıyla üriner gonadotropinlerin yarı ömrü, hipofizer FSH ve LH' a göre daha uzundur. Kullanım endikasyonları klomifene dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilite olgularıdır. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan bu preparatlar üriner, saflaştırılmış üriner ve rekombinant olarak sınıflandırılmaktadır.

Human Menapozal Gonadotropin (hMG, Menotropin): Postmenapozal dönemdeki kadınların idrarından elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH

içerir. İntramüsküler olarak uygulanır. hMG' nin sık yan etkisi olan alerjik reaksiyonlardan içeriğindeki üriner kökenli proteinler sorumludur [164].

Saflaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, uFSH): İmmünafinite kromotografi yöntemiyle idrardaki LH' ın uzaklaştırılması ile elde edilir. Bir ampulde 75 İU FSH, 1 IU' den az LH içerir.

Yüksek Oranda Saflaştırılmış FSH (FSH-HP): 75 İU FSH ve 0,001' den daha az LH bulunmaktadır. Bu preparatta LH aktivitesinden, preparata eklenen hCG sorumludur. Üriner protein içerikleri az olduğu için subkutan uygulanır.

Rekombinant FSH (r-FSH): Hamster over hücre dizilerine yerleştirilen, α ve β FSH salgılanmasını kodlayan genler sayesinde FSH sentezlenmesi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salınımı sağlanmış olur. Daha sonra ise immünkromotografi ile anti-FSH monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırılır. Bu preparatların avantajları ise daha az üriner protein içermeleri, daha tutarlı yapıda olmaları ve biyoaktif özelliklerinin kişiden kişiye olan değişkenliklerinin az olmasıdır.

Rekombinant LH (r-LH): r-FSH ile benzer teknoloji kullanılarak elde edilir. Subkutan yoldan uygulanır. Bir ampulde 75 İU LH bulunur. Hipogonadotropik hipogonadizm, ovulasyon indüksiyonu veya KOH sikluslarında ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılır.

Human Koryonik Gonadotropin (hCG): LH ile aynı α subüniteye ve aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. Yarılanma ömrü, LH' dan daha uzundur. İdrardan elde edilen hCG ovulasyonu tetiklemek için kullanılmaktadır. hCG uygulaması ile granüloza hücrelerinde lüteinizasyon, estradiol sentezinden progesteron sentezine geçiş, oosit maturasyonu ve 36-40 saat sonra foliküler rüptür gerçekleşmektedir. Uzun yarılanma ömrü sayesinde korpus luteumdan daha fazla östrojen ve progesteron salınımına neden olarak OHSS (Overyan Hiperstimülasyon Sendromu) görülme riskini artırmaktadır.

Rekombinant hCG (r-hCG): Elde edilmesinde diğer gonadotropinler ile aynı rekombinant teknolojisi kullanılır. Subkutan yoldan uygulanır.

GnRH Agonistleri (GnRHa): Sıklıkla kullanılan preparatlar; leuprolide, buserelin, goserelin, nafarelin ve triptorelin' dir. İlk uygulamada gonadotropin sekresyonunu artırır. Buna "flare-up etki" denir. 7-14 gün sonra hipofizer süpresyon başlar ve GnRH reseptörlerinde down regülasyon meydana gelir. KOH protokolüne eklenen GnRH agonisti; foliküler gelişim stimülasyonunda artış ve gelişen oosit kalitesinde iyileşme, prematür LH pikinin önlenmesi ve siklus iptal oraanında azalma sağlanmaktadır. Over kisti gelişimi, östrojen azalmasına bağlı gelişen semptomlar, stimülasyon süresinin uzun olması ve yüksek doz gonadotropin kullanılması ise agonist tedavinin dezavantajlarıdır. Ancak yapılan çalışmalarda agonist ajan kullanımı ile oosit sayısı ve gebelik oranlarının sadece gonadotropin kullanımına kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir [170, 171].

Agonist Tedavi Protokolleri

Uzun Protokol: Bir önceki siklusun luteal fazında GnRH agonist tedavisine başlanır. Endojen gonadotropinlerin seviyesi bu dönemde en düşük seviyededir. Hipofiz-over aksının supresyonun sağlanıp sağlanmadığı, siklusun 2-3. günü kontrol edilir. Serum E2 düzeyi ölçülür. Eğer <50 pg/ml ise supresyonun yeterli olduğu düşünülür. Tedaviye gonadotropin eklenir. GnRHa tedavisine hCG gününe kadar devam edilir. Peş peşe yapılan gonadotropin stimülasyonuna verilen cevabın bazen azalması, folikül gelişim için gerekli gonadotropin dozunun artması ve tedavi süresinin uzaması bu protokolün dezavantajıdır. Erken foliküler fazda, endojen gonadotropin salınım supresyonunun indüklenmesi sayesinde erken antral foliküllerin ekzojen gonadotropinlere yanıt olarak gelişmesini ve matürasyonunu sağlar. Ancak bu durum FSH penceresinde uzamış genişlemeye, artmış FSH ihtiyacına, sonuç olarak daha fazla matür folikül ve oosit sayısına ulaşılmasına yol açar [172].

Kısa Protokol: Siklusun 1. gününde agonist tedaviye başlanır, hCG gününe kadar devam edilir. Siklusun 3. gününden itibaren tedaviye gonadotropinler eklenir. Flare-up etki sayesinde, endojen FSH ve LH salınımının artmasıyla overyan stimülasyonu üzerine olumlu etki sağlanmış olur. Hemen sonrasında oluşan hipofiz süpresyonu sayesinde prematür LH salınımı ve prematür lüteinizasyon riski azaltılır.

Ultra-kısa Protokol: Siklusun ilk günü GnRHa başlanır. 3 gün kullanıldıktan sonra tedavi kesilir ve gonadotropinlerle devam edilerek flare-up etkiden yararlanılır. Kullanılan GnRHa, hipofiz bezinden endojen olarak salgılanan gonadotropin sekresyonunu baskılar böylece ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasında oluşan erken LH piki engellenmiş olur. GnRHa ile hipofizer baskılanma yapılan siklusların %2' den azında görülen erken LH piki nedeniyle stimülasyona foliküller dah büyük ve olgun olana kadar devam edilir. Klinik çalışmalarda, sadece ekzojen gonadotropinler ile yapılan siklusa göre elde edilen oosit sayısının fazla olduğu ve daha yüksek gebelik oranları olduğu gösterilmiştir [173, 174]. Başlangıç dozları yaş, over rezervi ve önceki over stimülasyonuna verilen cevaba bağlı olarak 75-300 IU üriner FSH, rFSH veya hMG arasında değişmektedir. Düşük doz ile başlanıp verilen yanıtı bağlı olarak doz artırılması (step-up) veya yüksek doz ile başlanıp verilen cevaba göre kademeli olarak doz azaltılması (step-down) rejimlerinden birisi kullanılabilir.

GnRH Antagonistleri

Klinik kullanımda iki adet GnRH antagonisti vardır: Ganirelix (Orgalutran ®, Organon, Oss, Hollanda) ve Cetrorelix (Cetrotide ®, ASTA-Medica, Frankfurt, Almanya). Doza bağlı olarak GnRH reseptörlerini kompetitif şekilde bloke ederler. Gonadotropinleri suprese ederken flare etki ortaya çıkarmazlar [175]. GnRH reseptörlerini doza bağlı bloke ederler. Gonadotropinlerin baskılanması hemen gerçekleşir. Agonistlere oranla tedavi süresi daha kısa, kullanılan gonadotropin dozu daha azdır [176, 177]. LH pikini hemen önler dolayısıyla planlanan tedavi

foliküler gelişimin geç dönemine kadar ertelenebilir. Agonist tedavisinde gözlemlenen östrojen eksikliğine bağlı semptomlar izlenmez [178]. Antagonistlerle uygulanan protokolde folikül kisti gelişme riski ortadan kalkar. Ağır OHSS görülme riski ortadan kalkar [179, 180]. Agonistlere oranla endojen gonadotropin sekresyonunu daha fazla suprese ederler. Dolayısıyla agonist tedavisi uygulanırken stimülasyon için rFSH veya uFSH kullanıldığında, mevcut olan düşük LH düzeyleri normal foliküler steroid sentezini desteklemek için yeterli olur ancak antagonist tedavide daha fazla düşük olan LH düzeyleri yeterli olmayabilir. Dolayısıyla klinik pratikte antagonistlerle tedavide düşük doz (75IU) hMG tedaviye eklenebilir.

Klinik uygulamada iki tip antagonist tedavi protokolü vardır: tek ve çoklu doz uygulama. Tek doz uygulamada spontan siklusun 2-3. gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanır. En büyük folikül çapı 14 mm veya serum E2 seviyesi 150-200 pg/ml düzeyine ulaştığındaki bu genelde siklusun 7-9. gününe denk gelmekte olup bu günlerde antagonist uygulaması yapılır. Sabit ya da esnek protokol uygulamaları içeren ve antagonistlerin geç foliküler fazda uygulandığı iki çoklu antagonist protokolü mevcuttur. Sabit protokol uygulamasında, gonadotropinlerle stimülasyonda 5 gün sonra, hCG uygulanacak güne kadar antagonist verilir. Prematür LH pikini önleyebilecek en düşük doz 0,25 mg olarak belirlenmiştir [181, 182]. Esnek protokol uygulamasında ise hızlı büyüyen folikül 13-14 mm olduğunda, hCG gününe kadar GnRH antagonisti başlanır. Uygulanan protokollerde stimülasyona verilen cevap, kan E2 seviyelerinin seri ölçümü ve overyan foliküllerin TVUSG ile görüntülenmesi ile takip edilir. Kullanılan gonadotropin dozu bu takip ile ayarlanır. Çoğu hastada tedavi takibinde hedef, 7-

12 günlük stimölasyon süresinin sonunda ortalama çapı 17-18 mm olan en az iki foliköl ve 14-16 mm' lik birkaç tane foliköl elde edilmesidir. Serum E2 seviyesi, 14 mm veya daha büyük olan her iki foliköl için ortalama 200 pg/ml ölçölmemelidir. Amaçlanan foliköl olgunlaşmayı sağlamak için 5.000-10.000 IU hCG uygulanır. Alternatif olarak 250 µg rhCG uygulanabilir. Menstruel siklus boyunca endometrial kalınlık ve ekojenite değişkenlik gösterebilir. Menstruel fazda endometrium ince ve myometriuma göre daha hiperekojen görünümde dir. Proliferatif fazda foliköl gelişme ile endometrium kalınlığı artar ve bu fazın sonunda trilaminar görünüm alır [183]. Sekretuar fazda, progesteron etkisiyle glandlar büyür ve kıvrımlanır, glikojen ve mukus içeriğinin artmasına bağlı endometrium daha kalın ve hiperekojen dir [184].

2.5.5. Luteal Faz Desteği

Endometriumu implantasyona hazırlamak amacıyla luteal fazda sıklıkla progesteron kullanılmaktadır [185]. Uyarılmış sikluslarda multiple korpus luteum varlığından dolayı luteal fazda hormon üretimi kısa süreli ve suprafizyolojiktir. Bu dönemde östrojen, luteinizasyonu sağlamasada progesteron reseptörü yenilenmesinde önemlidir. Korpus luteumdan hem östrojen hem de progesteron salınımı üzerine uyarıcı etkilerinden dolayı hCG kullanımı önerilmiştir. Yapılan çalışmalarda, GnRH agonist kısa ya da uzun protokollerinde tek başına veya östrojenle kombine intramusküler (i.m.) ya da vajinal yoldan verilen progesterona göre hCG' nin üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Genellikle oosit toplama günü veya embriyo transferi sırasında tedaviye progesteron eklenir [186]. Progesteron

tedavisinde optimum süre belirtilmemiştir; pozitif veya negatif gebelik testi sonucu elde edilene kadar ya da ilk trimester sonuna kadar uygulanabilir [187]. İ.m.ve vajinal yoldan progesteron kullanımı karşılaştırıldığında, klinik gebelik ve canlı doğum oranının i.m. kullanımda daha yüksek olduğu, tüm kullanım formları karşılaştırıldığında ise oral progesteron kullanımının en etkisiz olduğu kanıtlanmıştır [188].

2.5.6. Monitörizasyon

Foliküler maturasyonun takibinde amaç, hCG verilme zamanını öngörmek ve siklus süreci hakkında tahminde bulunmaktır. High responder hasta grubunda siklus iptal edilerek OHSS gelişmesi engellenirken, poor responder hasta grubunda ise tedavide düzenlemeler yapmak adına monitörizasyon önemlidir. KOH protokolü uygulanan hastanın klinik takibinde serum estradiol, LH ölçümü ve TVUSG kullanılır. Ancak unutulmamalıdır ki serum E2 düzeyi her zaman folikül büyümesi ile körele değildir [189]. GnRHa protokolünün uzun süre kullanılmasına bağlı gelişebilecek pituitar desensitizasyon değerlendirilmesinde serum E2 düzeyine bakılmaktadır (USG’ de 10 mm’ den büyük folikül olmaması ile E2’ nin 50 pg/ml’ nin altında olması durumu). Buna karşın GnRH antagonistlerinin kullanılması durumunda E2 yanıt paterni değişkenlik gösterebilir. Folikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml düzeyine çıktığında LH piki takip edilmelidir. Bu ölçüm oosit toplanma zamanı ve prematür luteinizasyonun tespit edilmesi konusunda bilgi sağlamaktadır. Endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlar. Xia P. tarafından 1997 yılında yapılan

çalışmada hCG günü endometrial kalınlık <6 mm olan bireylerde gebelik oluşmadığı izlenmiştir [189].

2.5.7. Oosit Toplanması

hCG uygulamasından 34-36 saat sonra OPU (oocyte pick-up, oosit toplama) işlemi uygulanır. TVUSG eşliğinde lateral forniks hizasından iğne ile girilir. Oositler folikül sıvısı ile aspire edilir. En sık izlenen komplikasyon ise iğnenin giriş noktalarında olan kanamadır. Mesane, barsak, damar yaralanmaları ise daha nadir izlenen komplikasyonlardır.

İşleme başlamadan önce sistemden flash mediumu geçilerek, aspirasyon pompasının basıncı test edilmelidir. İşlem sırasında ısı, osmolarite, pH değişimleri en aza indirilerek standart koşullar sağlanmalıdır. Aspirasyonla folikül sıvısı alındıktan sonra laminar flow kabini içindeki petri kabına döküldükten sonra stereomikroskop altında oositler aranır. Tespit edilen oositler 145 mm boyutunda, 0,5 mm kalınlığında pasteur pipet ile önceden hazırlanmış kültür mediumu içinde 37 °C' de %5' lik CO₂ ortamında bekletilir. Aradan 1-6 saat geçtikten sonra IVF için matür oositler tek tek kültür droplitine alınır. Her oosit başına 50.000-250.000 sperm/ml mikropipetörle alınarak oositlerin yanına bırakılır. ICSI için farklı olarak korona, kumulus hücreleri hyalüronidaz ile temizlenir.

2.5.8. Oosit Hazırlanması ve Kùltürü

OPU işleminde folikùl içeriği aspire edildikten sonra laminar flow kabin içinde stereomikroskopla incelendikten sonra içindeki oosit kùltür sıvısının içine konularak inkùbatöre kaldırılır. Oosit kùltürü ve sperm hazırlığı tamamlandıktan sonra fertilizasyon işlemine geçilir. IVF için oosit başına 20.000 sperm ile inseminasyon yapılır. Sperm parametrelerinde bozukluk söz konusu ise bu sayı artırılır. İşlemden 16-18 saat sonra iki pronùkleus yani fertilizasyon olup olmadığı araştırılır.

2.5.9. Embriyo Transferi

Embriyoların transferi, pronùkleer fazdan blastosist aşamasına kadar herhangi bir dönemde yapılabilir. Transfer edilen embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında doğrusal bir ilişki vardır. Transfer edilecek embriyo sayısı 2-4 arasında olduğunda en iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak 2010 yılı mart ayında yürürlüğe giren yasa ile 35 yaş altındaki hastalar için ilk iki deneme ise bir embriyo, 35 yaşın üzerinde ise iki embriyo transferi yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Nisan 2022-2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD – Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi (ÜYTEM)’nde IVF tedavisi görmüş hastalar incelendi.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Nisan 2022-2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD – Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezinde IVF tedavisi görmüş, 18-45 yaş arası, Kruger Kriterleri’ne göre belirlenmiş şiddetli erkek faktörü olan çiftler hasta grubu olarak, açıklanamayan infertilitesi olan normal çiftler de kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmanın Tipi

Bu tez çalışması prospektif tasarımlı, vakalar normal dağılır iken izlenip, retrospektif kohort tipinde analiz edilen epidemiyolojik bir çalışmadır. Tez çalışmasına üniversite etik kurul onayı ve arşive katkısı olan öğretim üyelerinin izni alındıktan sonra başlandı (Ek-1).

3.4. Araştırmanın Akışı

Nisan 2022- 2023 tarihleri arasında KOH başlanan 364 sikludan 130 tanesi IUI ile tedavi edildi. Araştırma kriterlerine uyan 4 hasta kendi isteği ile tedaviden çekildi. Geri kalan 230 hasta IVF siklusuna alınmışken, çalışma kriterlerine uyan sadece 101 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gruplandırma ilk önce erkek faktörüne göre azospermi-şiddetli oligospermi var yok diye ayrılırken, ikinci aşamada ise aynı hastalar kadın faktörüne göre gruplandırıldı. Analizler yapılırken erkek faktörüne ve kadın faktörüne göre olmak üzere 101 çift iki grup altında ayrı ayrı analiz edildi.

1. Erkek faktörüne göre gruplandırma (erkek ve kadınların analizi yapıldı)

Grup 1: Azospermili ve şiddetli oligospermili erkekler (%68,3) ve eşleri (%68,3) yer aldı. Erkekler analiz edilirken azospermili, şiddetli oligospermili ve birleşik hasta grubu (azospermili+şiddetli oligospermili) olarak ayrı ayrı analiz edildi.

Grup 2: Burada erkek faktörü olmayan açıklanamayan infertil erkekler (%31,7) ve normal eşleri (%31,7) yer aldı. Grup 1' in kontrol grubu olarak planlandı.

2. Kadın faktörüne göre gruplandırma (Erkek analizi yapılmadı)

Grup 3: DOR tanılı kadınlar (%17,8)

Grup 4: Over rezervleri normal olan kadınlar (PCOS, endometriomasi olup CA 125' i normal olan hastalar dahil edildi) (%82,2).

3.5. Araştırmada İncelenen Değişkenler

- Yaş
- VKİ (Vücut Kitle İndeksi)
- İnfertilite süresi
- İnfertilite nedeni
- Menstruel düzeni
- Gravida
- Parite
- Kadının AFS, AMH, FSH, LH, E2, prolaktin, progesteron, tiroid fonksiyon testleri, serbest ve total testosteron düzeyleri
- Erkeğin FSH, LH, prolaktin, serbest ve total testosteron düzeyleri
- Kullanılan total gonadotropin dozu

- Toplam oosit sayısı
- Toplam M2 oosit sayısı
- Toplam 2PN sayısı
- Trigger günündeki endometrial kalınlık, LH ve progesteron düzeyleri
- Tedavi sonucu (klinik gebelik, canlı doğum, kimyasal gebelik, abortus)

parametreleri kaydedildi. Hastaların demografik verilerine ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait laboratuvar sonuçlarına hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından ulaşıldı. Hastaların yaş, VKİ, infertilite öyküsü ile menstrüel siklusun (indüklenmiş veya spontan) başlangıcında serum FSH, LH, estradiol, AMH ve antral folikül sayımını da içeren bazal değerlendirmeler incelendi.

Bütün hastaların tedavileri süresince kullandıkları gonadotropinlerin çeşidi, süresi, toplam dozu incelenerek değerlendirmeler yapıldı. Hastalara ait embriyoloji kayıtları incelenerek toplam oosit sayısı, M2 oosit, transfer edilen embriyo sayısı, 2PN sayısı gibi bilgiler elde edildi. Tüm hastaların gebelik sonuçları incelendi ve gruplara göre değerlendirmeler yapıldı.

Embriyo transferinden sonra 12. günde bakılan serum beta-hCG nin pozitif olup sonrasında gerilemesi **kimyasal gebelik**, transferden ortalama 6-7 hafta sonra TVUSG’de fetal kalp atımı olan intrauterin gestasyonel kese görülmesi ve sonrasında abort oluşması **klinik gebelik**, embriyo transferini takiben 20.hafta

sonrasında canlı en az bir fetüsün olması ise **devam eden gebelik** olarak kabul edildi. Gebelik sonucu canlı doğum ile neticelenmesi ise eve **canlı çocuk götürme** olarak belirtildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS veri tabanına girildikten sonra **IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA)** ve **AİK (Alıcı İşletim Karakteristiği Analizi-ROC analiz) analizleri** Delong ve ark.'nın metodolojisine göre **MedCalc (MedCalc Yazılım, 2023, Belçika)** programı kullanılarak analiz edildi. Hastalar ilk önce erkek faktörüne göre ardından aynı hastalar kadın faktörüne göre gruplandırıldı. Hastalar yaş, infertilite süresi, over rezervleri, erkek infertilitesi tipi, TESE sonuçları, ovulasyon indüksiyonu için gereken gonadotropin dozları ve indüksiyonun süresi, ovulasyon indüksiyonu süresince değerlendirilen E2, progesteron ve LH düzeyleri, elde edilen oositlerin sayısı, klinik ve canlı gebelik sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Erkek AMH' sı için hasta ve kontrol gruplarından alınan kan numuneleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, 10 dakika boyunca 3500 rpm devirde santrifüj edilerek serum elde edildi. Santrifüj edilen numuneler yeni eppendorf tüplere alındı. Numuneler taze olarak elektrokemilüminesan immünoanaliz metodu ile Elecsys(®) AMH kiti kullanılarak Cobas E 601 Otoanalizör (Roche©) sisteminde analiz edildi.

Elecsys AMH testi, insan serum veya plazmasındaki AMH miktarını ölçmek için kullanılan tam otomatik bir elektrokemilüminesan immünolojik testtir.

Test, 3 aşamadan oluşan sandviç analiz prensibine dayanır. Kite ait çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri sırasıyla %2,6 ve %3,5 olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov uyum iyiliği testi ile yapılmıştır. Değerlendirme sürekli değişkenlerde iki bağımsız grup arasında “Student T test” kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması “ki-kare testi” kullanılarak yapıldı. 5’ in altında vaka altında olan durumlarda ‘Fisher’ in kesin olasılık testi ‘’ kullanıldı. Ortalamalar standart sapmaları (SD) ile sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Şiddetli Erkek Faktörü ile DOR Birlikteliğinin Analizi

Şiddetli erkek faktörlü erkekler ve eşlerinden oluşan grup 1’ deki erkekler ve normal erkek ve normal kadınlardan (eşlerinden) oluşan kontrol grubu olan grup 2 tarafımızca seçilmiştir. DOR’ un erkek faktörlü grupta ve tüm kadınlarda dağılımı ise rastgele ve doğal idi. Tüm erkekler içinde %18 oranında dağılan DOR, şiddetli oligospermili erkekler arasında %26’ ya yükseldiği saptandı.

Tesadüfi dağılan DOR oranları **Tablo 3’** te özetlenmiştir.

Tablo 3. Çalışma grubunda ve tüm infertillerde rastgele DOR dağılımı

	Şiddetli oligospermili erkekler (Grup1)	Tüm erkekler
DOR(+) kadınlar (Grup 3)	18/69 (%26)	18/101 (%17,8)
Tüm kadınlar	69 (%68)	101 (%100)

4.2. Erkek Verilerinin (Grup 1-2) Analizi

ÜYTEM kliniğine başvuran IVF yapılan 18-45 yaş arasında toplam 101 erkek hasta incelendi. Grup 1’ de toplam 69 kişi (%68,3) yer aldı. Bu grupta azospermi tanılı 44 kişi (%43,6) ve şiddetli oligospermi tanılı 25 kişi (%24,8) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Azospermili erkekler ve şiddetli oligospermili erkekler ilk önce ayrı ayrı sonrasında birleşik hasta grubu (azospermili+şiddetli oligospermili)

olarak analiz edildi. Grup 2' de ise semen parametreleri normal olan 32 hasta (%31,7) yer aldı.

Grup 1' de; 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada kalp hastalığı, 2 hastada hipertansiyon, 1 hastada ailesel akdeniz ateşi hastalığı (FMF), 1 hastada epilepsi, 2 hastada hepatit B taşıyıcılığı, 2 hastada talasemi minör, 1 hastada kronik venöz yetmezlik ve 1 hastada glokom tanısı vardı. Grup 1' deki hastalardan 5' i inmemiş testis nedenli opere, 1 hastada priapizm nedenli şant, 5 hastada geçirilmiş inguinal herni operasyonu, 11 hastada geçirilmiş varikosel operasyonu, 1 hastada vazektomi sonrası rekanalizasyon öyküsü, 1 hastada ise diagnostik testis cerrahisi öyküsü olduğu belirlendi. 2 hastada adölesan dönemde testis kanseri ve 2 hastada çocukluk çağı akut myeloid lösemisi (AML) nedenli sistemik kemoterapi öyküsü mevcuttu.

Grup 2' de; 1 hastada herediter egzositoz, 1 hastada iktiyozis vulgaris, 1 hastada hipotiroidi ve 1 hastada hepatit B taşıyıcılığı vardı. Bu gruptaki hastalara ait geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu.

4.2.1. Grup 1 ve 2' nin Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

Azospermili erkeklerin yaş ortalaması **34,3±4,7 SD**, şiddetli oligospermili erkeklerin **34,3±5,4 SD**, birleşik hasta grubunun (azospermili ve şiddetli oligospermili erkekler) **34,3±4,9 SD** ve grup 2' nin ise **33,1±4,7 SD** olarak saptandı.

Azospermili erkekler ve kontrol grubu arasında fark izlenmedi ($p=0,2$). Şiddetli oligospermili erkekler ve kontrol grubu arasında fark izlenmedi ($p=0,3$).

Azospermili erkekler ve şiddetli oligospermili erkekler arasında fark izlenmedi ($p=0,9$). Birleşik hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında fark izlenmedi ($p=0,2$).

4.2.2. Grup 1 ve 2' nin VKİ' nin Karşılaştırılması

Azospermili erkeklerin VKİ ortalamaları $26,5 \pm 2,7$ SD kg/m^2 , şiddetli oligospermili erkeklerin $27,5 \pm 2,7$ SD kg/m^2 , birleşik hasta grubunun $26,8 \pm 2,8$ SD kg/m^2 ve grup 2' nin ise $27,6 \pm 2,3$ SD kg/m^2 bulundu.

Azospermili erkeklerin ortalaması, grup 2' den $1,1 \text{ kg/m}^2$ (% 3,6) anlamsız zayıf olmasına rağmen aralarında % 6' dan eğilim saptandı ($p=0,06$). Şiddetli oligospermili erkekler ile grup 2 arasında fark saptanmadı ($p=0,9$). Azospermili erkekler, şiddetli oligospermili erkeklerden 1 kg/m^2 (%3,6) anlamsız zayıf saptandı ($p=0,13$). Birleşik hasta grubu, normallerden $0,8 \text{ kg/m}^2$ (%2,9) anlamsız zayıf saptandı ($p=0,2$).

4.2.3. Grup 1 ve 2' nin Erkek AMH Ortalamalarının Karşılaştırılması

Azospermili erkeklerin AMH ortalaması $5,3 \pm 3,8$ SD ng/ml , şiddetli oligospermili erkeklerde $5,1 \pm 2,6$ SD ng/ml , birleşik hasta grubundakilerde $5,3 \pm 3,5$ SD ng/ml ve grup 2' de ise $6,5 \pm 3,2$ SD ng/ml bulundu.

Azospermili erkeklerde, grup 2' den %18,4 anlamsız azdır ($p=0,15$). Şiddetli oligospermili erkeklerde, grup 2' den % 21,5 anlamsız daha azdır ($p=0,09$).

Azospermili erkeklerde, şiddetli oligospermili erkeklere göre %3,9 anlamsız fazladır ($p=0,8$). Birleşik hasta grubunda, grup 2' den % 18,4 anlamsız düşük ama %8' den bir eğilim göstermektedir ($p=0.08$).

4.2.4. Grup 1 ve 2'de Kadın (Eşlerinin) Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

Azospermili erkek eşlerinin yaş ortalaması **30,8±4,8 SD**, şiddetli oligospermili erkek eşlerinin **30,8±5,1 SD**, birleşik hasta grubundaki erkek eşlerinin **30,8±4,9 SD** yıl ve grup 2' deki kadınların ise **29,9±5,7 SD** bulundu.

Polkliniğe başvuru anında azospermili erkek eşlerinin ortalaması, grup 2' deki kadınlardan % 3 anlamsız fazladır ($p=0,4$). Şiddetli oligospermili erkek eşleri grup 2' deki kadınlardan % 3 anlamsız fazladır ($p=0,5$). Azospermili erkek eşleri ile şiddetli oligospermili erkek eşlerinin yaş ortalamaları benzerdir ($p=0,9$). Birleşik hasta grubundaki erkek eşlerine kıyasla grup 2' deki kadınlar % 3 anlamsız gençtir ($p=0,4$).

4.2.5. Grup 1 ve 2' nin kadın (eşlerinin) AMH ortalamalarının karşılaştırılması

Azospermili erkek eşlerinde AMH ortalaması **2,9±2,6 SD ng/ml**, şiddetli oligospermili erkek eşlerinde **2,3±2,2 SD ng/ml**, birleşik hasta grubundaki erkek

eşlerinde $2,7 \pm 2,5$ SD ng/ml ve grup 2’ deki erkek eşlerinde $3,7 \pm 2$ SD ng/ml bulundu.

Azospermili erkek eşlerinin AMH ortalaması, grup 2’ deki kadınlara kıyasla %21,6 anlamsız azdır ($p=0,17$). Şiddetli oligospermili erkek eşlerinde AMH ortalaması, grup 2’ deki kadınlara kıyasla % 38 anlamlı azdır ($p=0,02$). Şiddetli oligospermili erkek eşlerinin AMH ortalaması, azospermili erkek eşlerine kıyasla % 26 anlamsız azdır ($p=0,3$). Birleşik hasta grubundaki erkek eşlerinde, grup 2’ deki kadınlara kıyasla % 27 anlamsız az ancak %5’ ten eğimli izlendi ($p=0,05$).

Kadın (eşlerinin) ve erkek AMH değerleri bir araya toplandığında yukarıda bildirilen bulgular **Tablo 4’** te belirtildi.

Tablo 4. AMH’ nin erkek ve kadın hasta gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup 1 (N=69)			Grup 2 (N=32)	<i>p</i> değeri
	Azospermili erkekler (N=44)	Şiddetli oligospermili erkekler (N=25)	Birleşik Hasta Grubu (N=69)		
Erkek AMH	$5,3 \pm 3,8$	$5,1 \pm 2,6$	$5,3 \pm 3,5$	$6,5 \pm 3,2$	p^a, p^b, p^c
Kadın AMH	$2,9 \pm 2,6$	$2,3 \pm 2,2$	$2,7 \pm 2,5$	$3,7 \pm 2$	p^1, p^2, p^3

Erkek AMH karşılaştırılması: $p^a=0,15$ (azospermili erkekler ile grup 2), $p^b=0,09$ (şiddetli oligospermili erkekler ile grup 2), $p^c=0,08$ (birleşik hasta grubu ile grup 2)

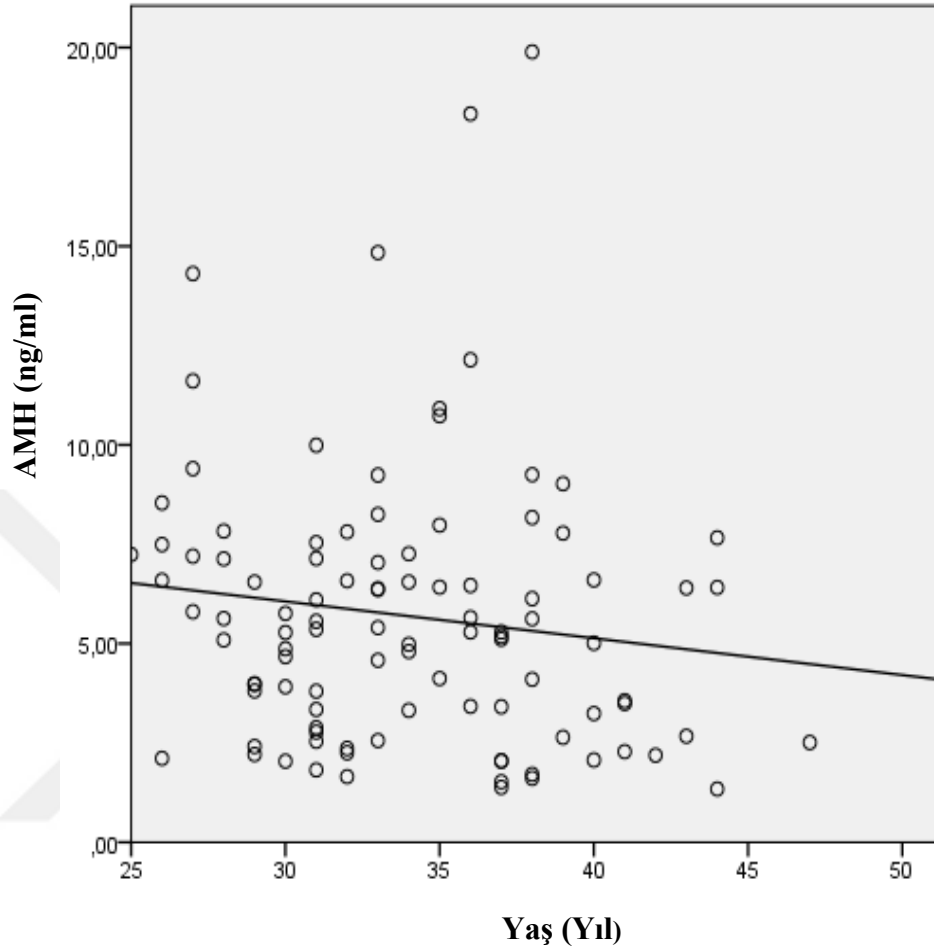
Kadın AMH karşılaştırılması: $p^1=0,17$ (azospermili erkek eşleri ile grup 2), $p^2=0,02$ (şiddetli oligospermili erkek eşleri ile grup 2), $p^3=0,05$ (birleşik hasta grubu eşleri ile grup 2)

Student T Test kullanıldı, veriler ortalama $\pm$ SD ve oran ile belirtildi, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.2.6. Erkeklerde AMH' nın Yaşla Değişiminin Doğrusal Regresyon Analizi

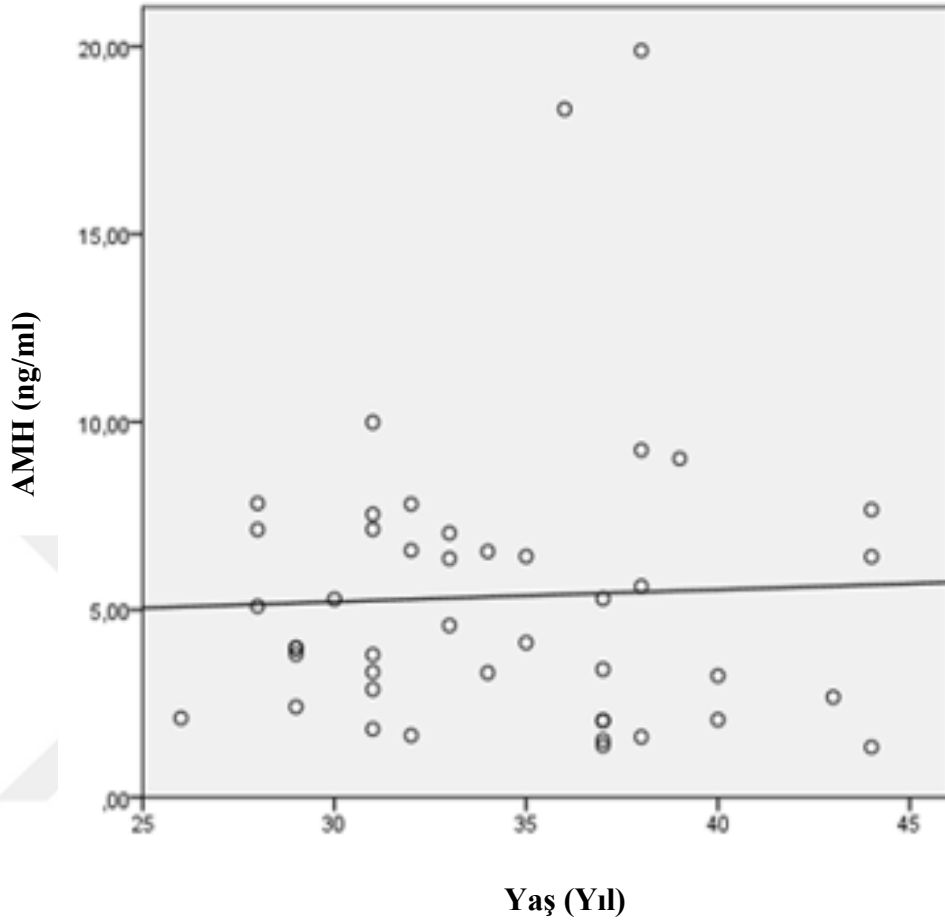
Çalışmaya dahil edilen 101 erkek hastada, yaşa bağlı AMH değişimini incelemek için regresyon modeli geliştirildi. Bu model $y=B+(\beta x)$ regresyon eşitliğine göre açıklandı. Bu denklemden bağımlı değişken y , bağımsız değişken x ' dir. Regresyon katsayıları ise standartlaştırılmamış eğim katsayısı B , standartlaştırılmış eğim katsayısı β şeklinde belirlendi.

Tüm erkeklerde; yaş-AMH ilişkisine bakıldı. Buna göre AMH 1 birim değişirse ise, yaş 6,8 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,226 birim değişir ($B=-0,093$, $\beta=-0,133$). Tüm erkeklerde AMH ortalama $5,7 \pm 3,4$ SD ng/ml' den yıllar içinde anlamsız azalır ($p=0,18$). Bu model yaş ile AMH değişimini %2 ($R^2=0,02$) düzeyinde açıklamaktadır (*Şekil 12*).



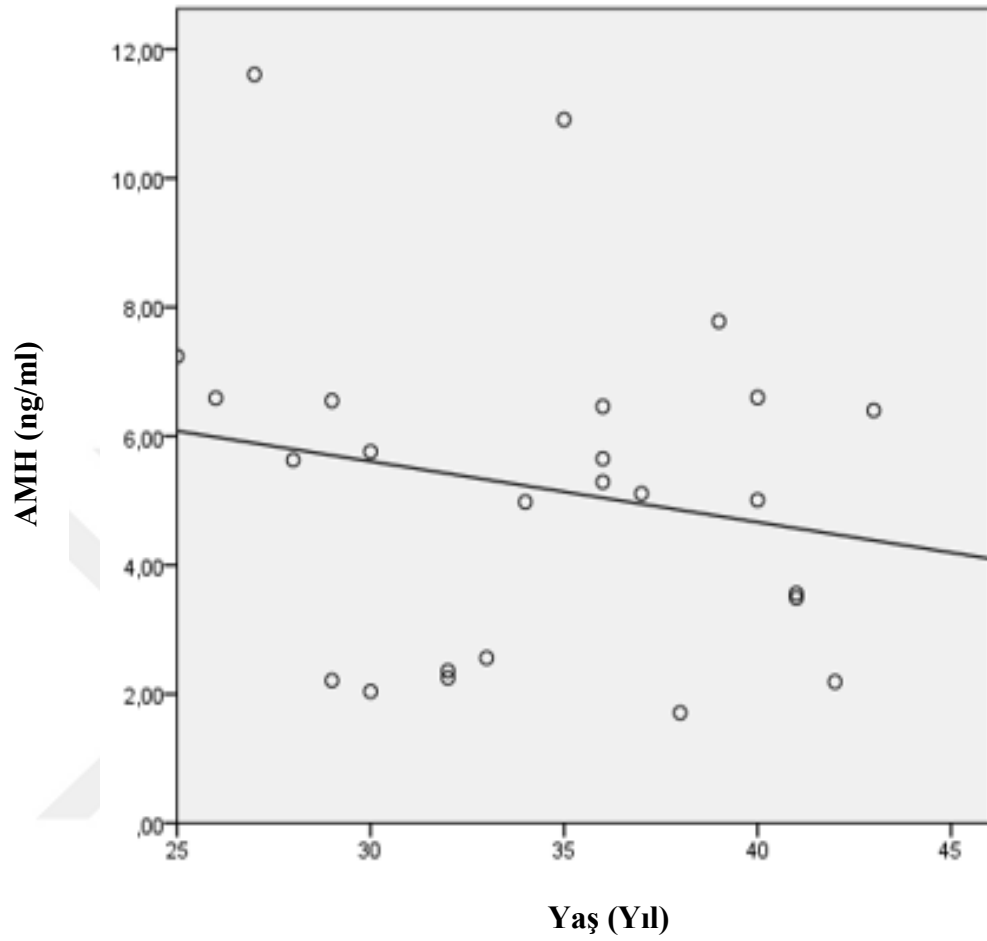
Şekil 12. Tüm erkeklerde, AMH’ nın yaşa bağlı anlamsız değişimi ($p=0,18$)

Azospermili erkeklerde; AMH ortalama $5,3 \pm 3,8$ SD ng/ml’ den yıllar içinde anlamsız artarak dağılır ($p=0,8$). Buna göre AMH, 1 birim değişirse yaş 24,8 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,071 birim değişir ($B= 0,032$, $\beta= 0,039$). Bu model ile azospermili erkekte yaşla AMH değişimi %0,2 ($R^2=0,002$) düzeyinde açıklanmaktadır (*Şekil 13*).



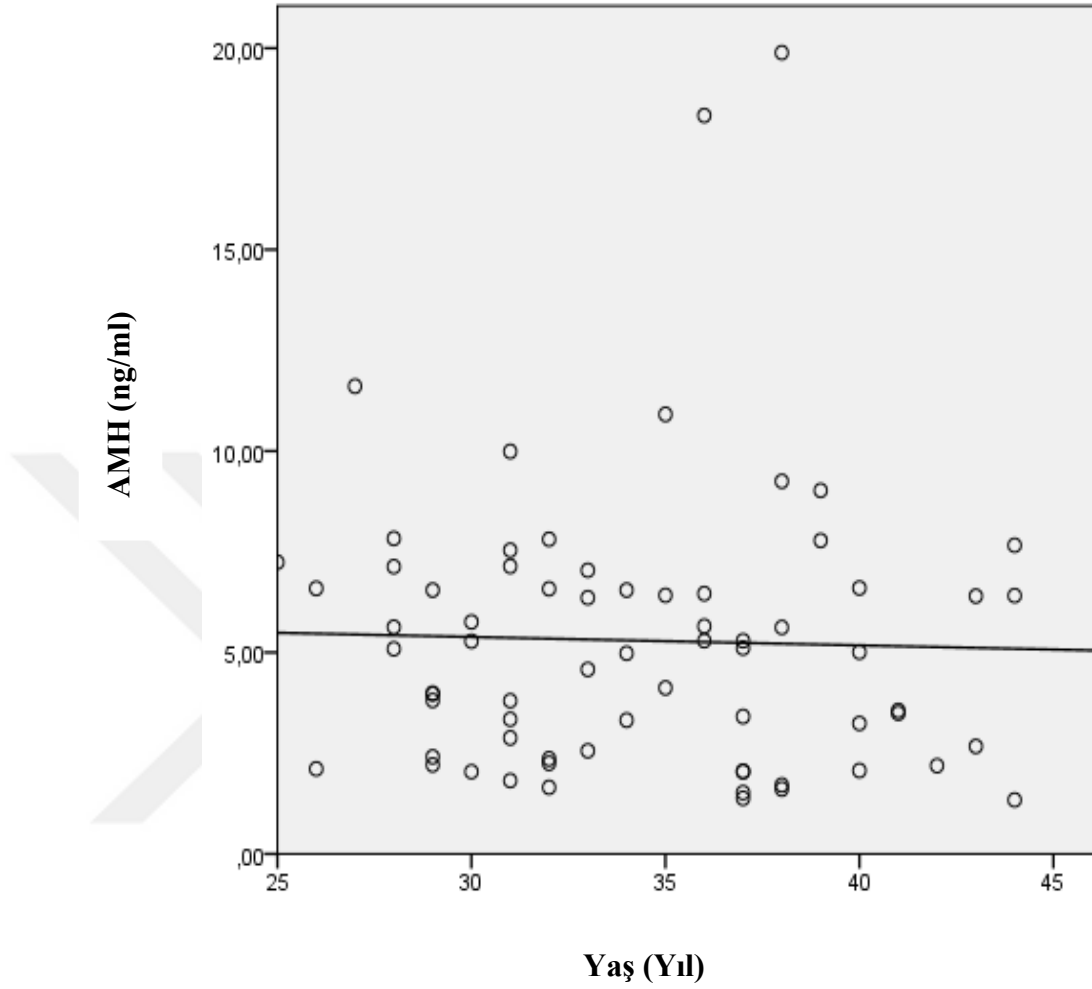
Şekil 13. 18-45 yaş arası azospermili erkeklerde AMH’ nın yaşla anlamsız değişimi ($p=0,8$)

Şiddetli oligospermili erkeklerde; AMH ortalama $5,1 \pm 2,6$ SD ng/ml’ den yıllar içinde anlamsız azalarak dağılır ($p=0,3$). Buna göre AMH 1 birim değişirse ise yaş 4,6 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,288 birim değişmektedir ($B=-0,094$, $\beta=-0,194$). Bu model ile AMH-yaş ilişkisi %4 ($R^2=0,04$) düzeyinde açıklanmaktadır (*Şekil 14*).



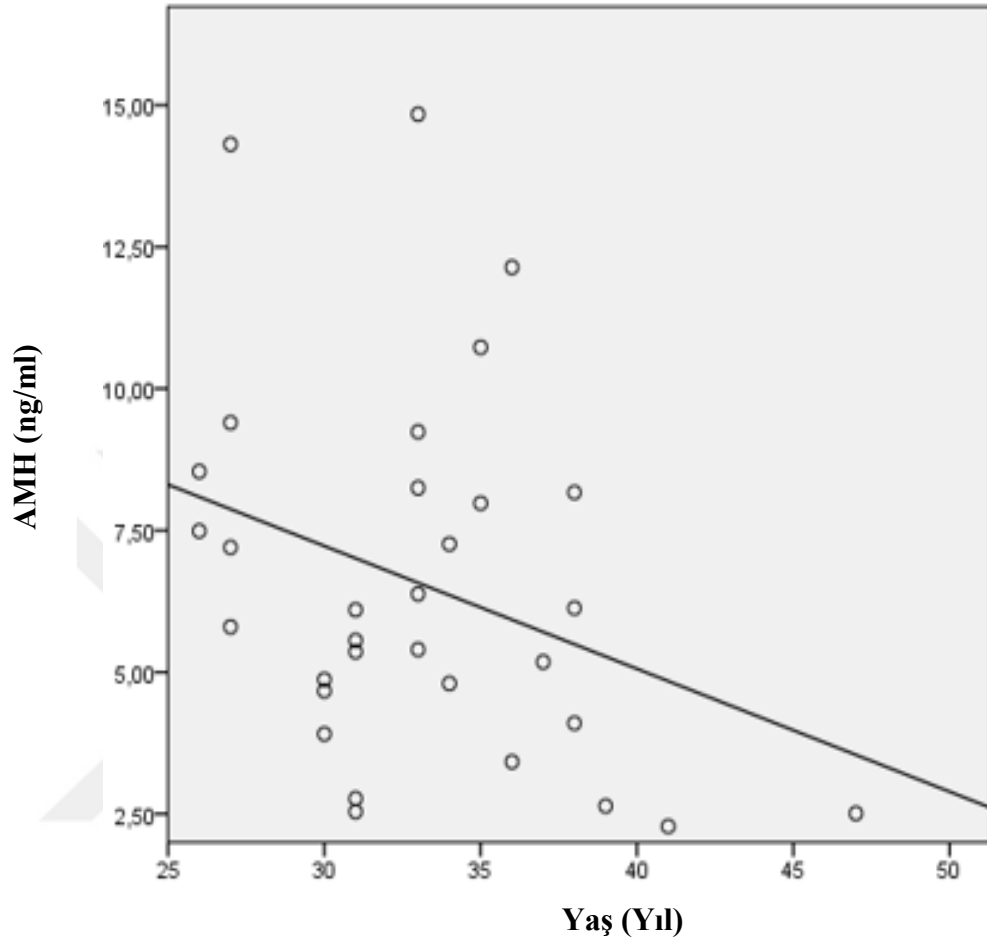
Şekil 14. Şiddetli oligospermili 18-45 yaş arası erkekte yaşı bağı AMH' nın anlamsız değişimi ($p=0,3$)

Birleşik hasta grubunda; AMH ortalama $5,3 \pm 3,5$ SD ng/ml' den yıllar içinde yatay düzlemde anlamsız dağılır ($p=0,8$). AMH 1 birim değişirse yaş 32,6 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,05 birim değişir ($B=-0,094$, $\beta=-0,194$). Bu model ile AMH-yaş ilişkisi %0,01 açıklanabilmektedir ($R^2=0,001$) (Şekil 15).



Şekil 15. Birleşik hasta grubunda AMH’ nin yaşa bağlı anlamsız değişimi ($p=0,8$)

Kontrol grubunda (semen parametreleri normal olan erkekler) (Grup 2); yaş arttıkça AMH ortalama $6.5 \pm 3.2SD$ ng/ml’ den yıllar içinde anlamsız ancak %7’ den eğimle azalarak dağılır ($p=0,07$). Yani grup 2’ de AMH 1 birim değişirse ise yaş 2,45 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,536 birim değişir ($B=-0,217$, $\beta=-0,319$). Bu model ile normal erkekte AMH-yaş ilişkisi %10 açıklanabilmektedir ($R^2=0,1$) (Şekil 16).



Şekil 16. Grup 2’ de AMH’ nın yaşı bağı anlamsız değişimi ($p=0,07$)

4.2.7. Erkek AMH için eşik değeri belirlenmesi

AMH için eşik değeri **AİK** (Alıcı İşletim Karakteristik-ROC Analiz)

Analizi kullanılarak belirlendi.

Azospermi tanısında AMH için; anlamlı eşik değeri $\leq 4,58$ mIU/ml belirlendi ($p=0,02$). 4,58 ve altındaki değerlerde duyarlılığı (hasta olanlar arasında

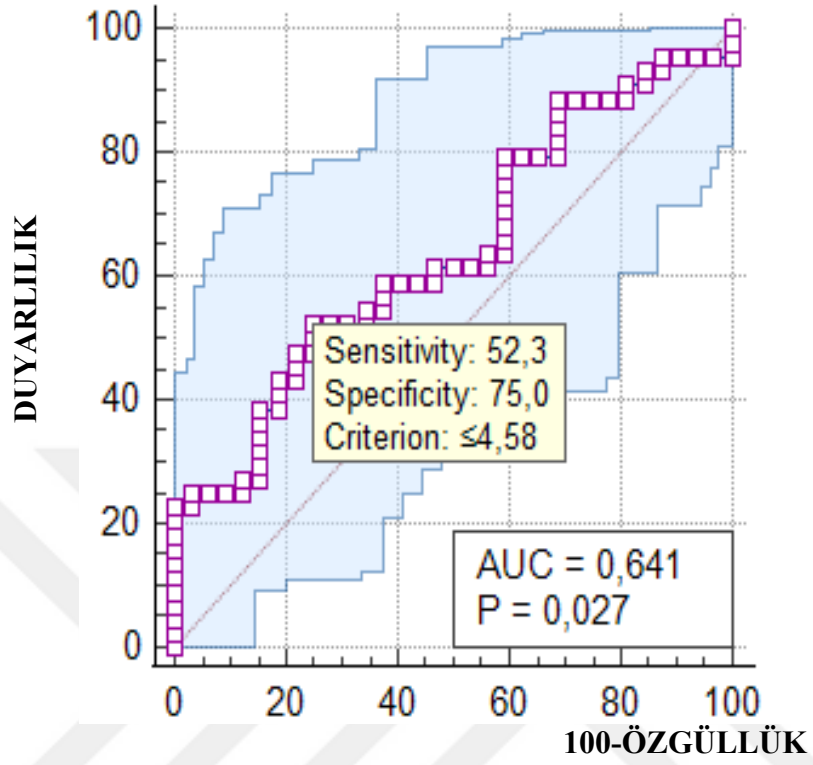
hasta olanı tespit etme oranı) % 52,3 ve özgüllüğü (hastalığı olmayanlar arasında sağlam olanı teşhis etme) % 75 belirlendi (*Tablo 5, Şekil 17*).

Bir başka deyişle AMH' sı $\leq 4,58$ mIU/ml çıkan bir erkek hastanın azospermili olma olasılığı %57,5 olarak bulundu (Azospermili erkek hastayı testin pozitif bulma oranı -PPD) (*Tablo 6*).

Tablo 5. AMH' nın azospermi tanısı için eşik değeri, EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,02$)

	<i>Eşik Değer</i>	<i>EAA</i>	<i>Std. Hata</i>	<i>p</i>	<i>Aseptomatik 95% GA</i>		<i>Duyarlılık</i>	<i>Özgüllük</i>
					<i>Alt Limit</i>	<i>Üst Limit</i>		
Erkek AMH	$\leq 4,58$	0,64	0,06	0,02	0,52	0,74	52,27	75

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve; Güven Aralığı GA - CI:Confidence interval.



Şekil 17. Azospermili erkeklerde AMH için anlamlı eşik değer analizi ($p=0,02$)

Tablo 6. Azospermili erkeklerde AMH testinin tanısal yüzdeleri

Test Sonucu	Azospermili Erkekler	Azospermili Olmayan Erkekler	Toplam
Pozitifler ($\leq 4,58 \text{ mIU/ml}$)	23	17	40
Negatifler ($> 4,58 \text{ mIU/ml}$)	21	40	61
Toplam	44	57	101

$$\text{Testinin Duyarlılığı} = \frac{23}{44} = \%52,2$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{23}{40} = \%57,5$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{40}{57} = \%70,2$$

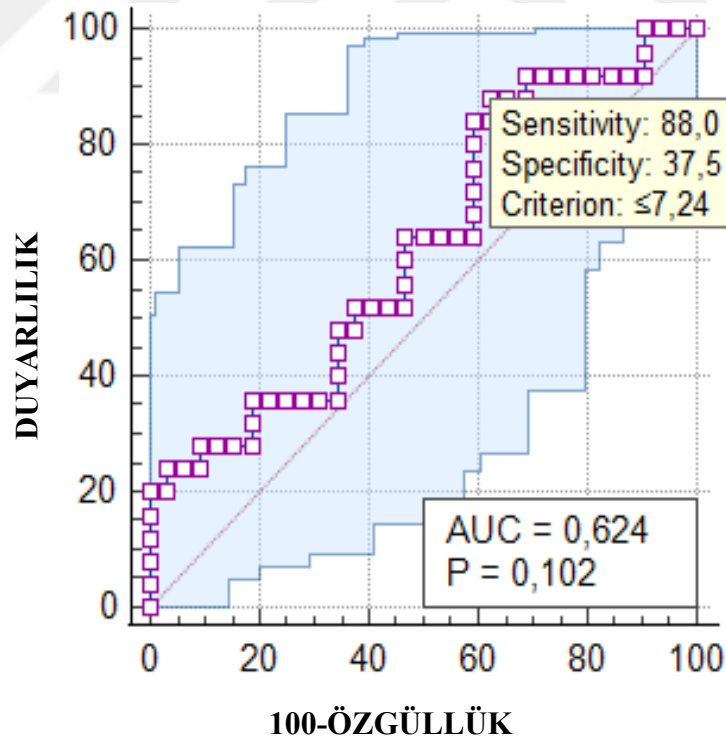
$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{40}{61} = \%65,5$$

Şiddetli oligospermi tanısında AMH için; anlamsız eşik değeri $\leq 7,24$ ng/ml olarak belirlendi ($p=0,1$). 7,24 ve altındaki değerlerde duyarlılığı %88 ve özgüllüğü %37,5 saptandı (**Tablo 7, Şekil 18**).

Tablo 7. AMH' nın şiddetli oligospermi tanısı için eşik değeri, EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,1$)

	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
Erkek AMH	$\leq 7,24$	0,62	0,07	0,10	0,48	0,74	88	37,50

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval



Şekil 18. Şiddetli oligospermili erkeklerde AMH için anlamsız eşik değeri analizi ($p=0.1$)

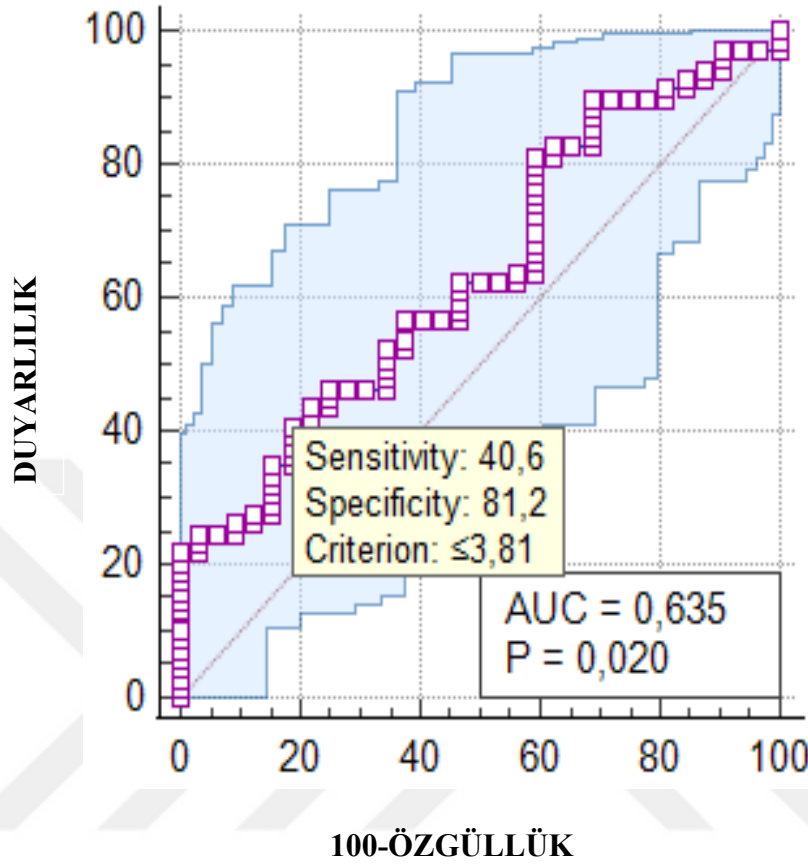
Azospermi veya şiddetli oligospermi tanısında AMH için; anlamlı eşik değeri $\leq 3,81$ ng/ml olarak belirlendi ($p=0,02$). 3,81 altındaki değerlerde duyarlılığı %40,6 ve özgüllüğü %81,2 olarak belirlendi (**Tablo 8, Şekil 19**).

Yani AMH ölçümü 3,81 ve altında ise %81.2 olasılıkla **anlamlı** olarak hasta azospermili veya şiddetli oligospermili çıkacaktır (**Pozitif Prediktif Değer, PPV**) (**Tablo 9**).

Tablo 8. AMH' nın birleşik hasta grubunda eşik değeri , EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,02$)

	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
Erkek AMH	$\leq 3,81$	0,63	0,06	0,02	0,53	0,72	40,58	81,25

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.



Şekil 19. Azospermili veya şiddetli oligospermili (birleşik) hasta grubunda AMH için anlamlı eşik değer analizi ($p=0.02$)

Tablo 9. Birleşik hasta grubunda (azospermi+şiddetli oligospermi) ve normal hastalarda AMH testinin tanısal yüzdeleri ($p=0,02$)

Test Sonucu	Birleşik Hasta Grubu (Azospermi+Şiddetli Oligospermi)	Hasta Olmayanlar	Toplam
Pozitifler ($\leq 3,81$ mIU/mL)	28	6	34
Negatifler ($> 3,81$ mIU/mL)	41	26	67
Toplam	69	32	101

$$\text{Testin Duyarlılığı} = \frac{28}{69} = \%40,6$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{28}{34} = \%82$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{26}{32} = \%81,2$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{26}{67} = \%39$$

4.2.8. Grup 1 ve 2' nin FSH ortalamalarının karşılaştırılması

Azospermili erkeklerde FSH ortalaması **15,1±11,8 SD mIU/ml**, şiddetli oligospermili erkeklerde, **7,08±5,9 SD mIU/ml**, birleşik hasta grubunda **12,2±10,7 SD mIU/ml** ve grup 2' de ise **3,6±1,5 SD mIU/ml** bulundu.

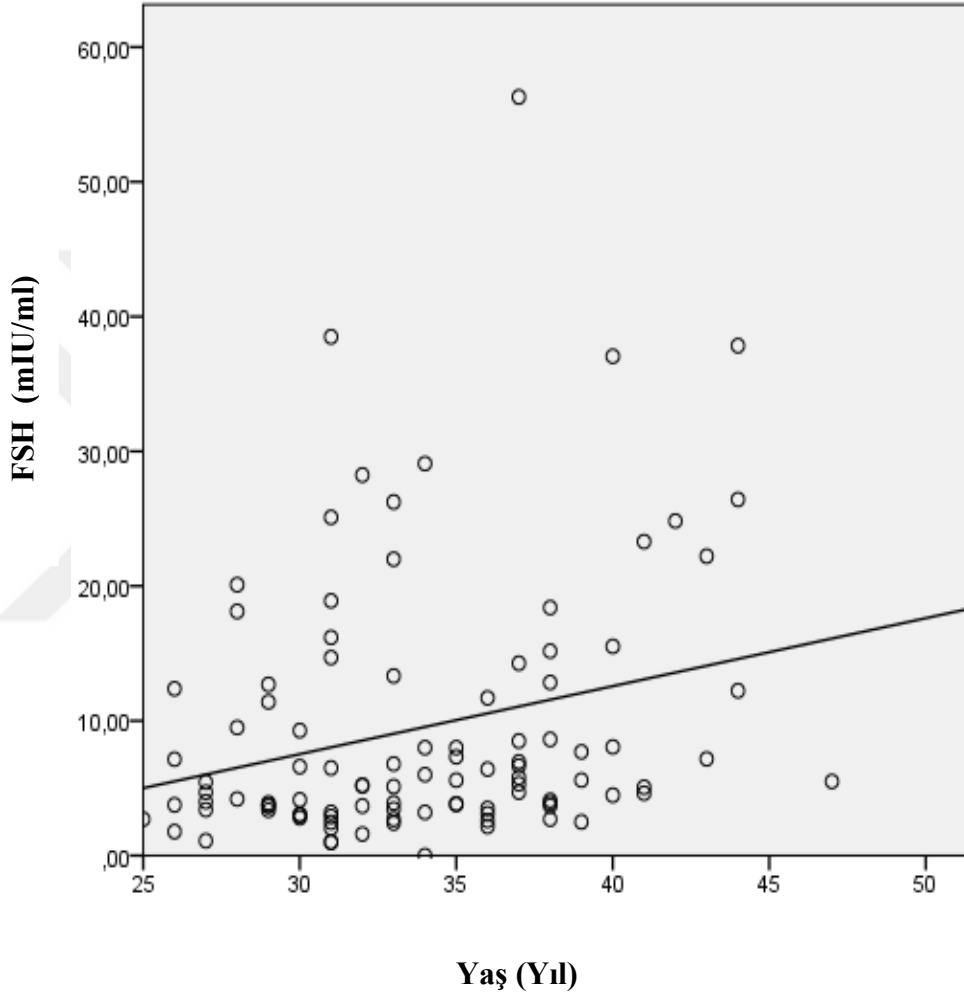
Azospermili erkeklerin FSH ortalaması, grup 2' den 5 katı anlamlı fazladır ($p=0,001$). Şiddetli oligospermili erkeklerin ortalaması, grup 2' den 2 katı anlamlı fazladır ($p=0,009$). Azospermili erkeklerin ortalaması, şiddetli oligospermili erkeklerden 2 katı anlamlı fazladır ($p=0,001$). Birleşik hasta grubunda, grup 2' den 4 kat anlamlı fazladır ($p=0,001$).

4.2.9. Erkeklerde yaşla FSH değişiminin doğrusal regresyon analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm 101 erkek hastada, yaşın FSH üzerindeki etkisini incelemek için regresyon modeli geliştirildi. Bu modeldeki regresyon eşitliği $y=B+(\beta x)$ şeklinde ifade edilir. Bu denklemde bağımlı değişken y , bağımsız değişken x ' dir. Regresyon katsayıları ise standartlaştırılmamış eğim katsayısı B , standartlaştırılmış eğim katsayısı β şeklinde belirlendi.

Tüm erkeklerde; FSH-yaş ilişkisine bakıldı. **FSH ortalama 9,5±9,8 SD ng/ml'** den yıllar içinde **anlamlı** artar ($p=0,01$). FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,95 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,758 birim değişir ($B= 0,505$,

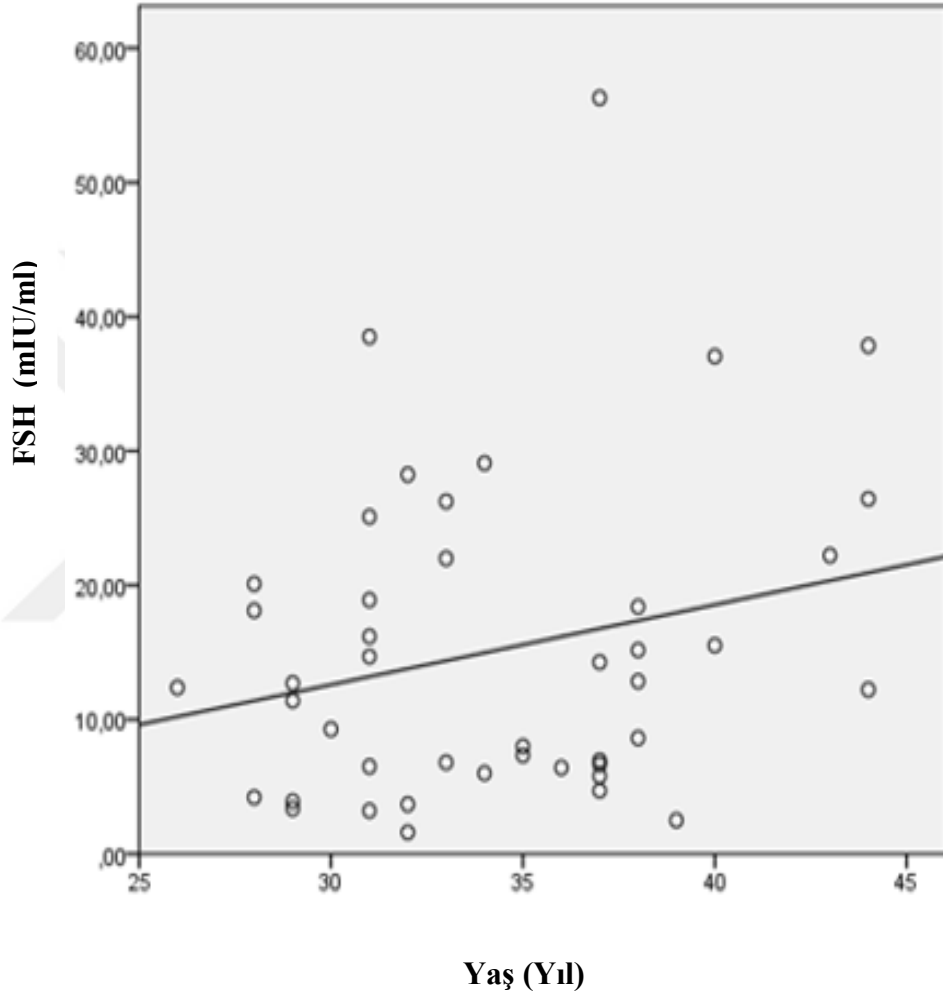
$\beta= 0,253$). Bu model tüm erkeklerde FSH-yaş ilişkisini %7 ($R^2=0,07$) düzeyinde açıklar (Şekil 20).



Şekil 20. Tüm erkeklerde, FSH’ nın yaşa bağlı anlamlı değişimi ($p=0,01$)

Azospermili erkeklerde: FSH’ nın ortalama $15,1 \pm 11,8$ SD mIU/ml’ den yıllar içinde **anlamsız** artarak dağıldığı belirlendi ($p=0,1$). FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,69 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,835 birim değişmektedir ($B= 0,596$, $\beta= 0,239$). 18-45 yaş arası azospermili erkeklerde bu

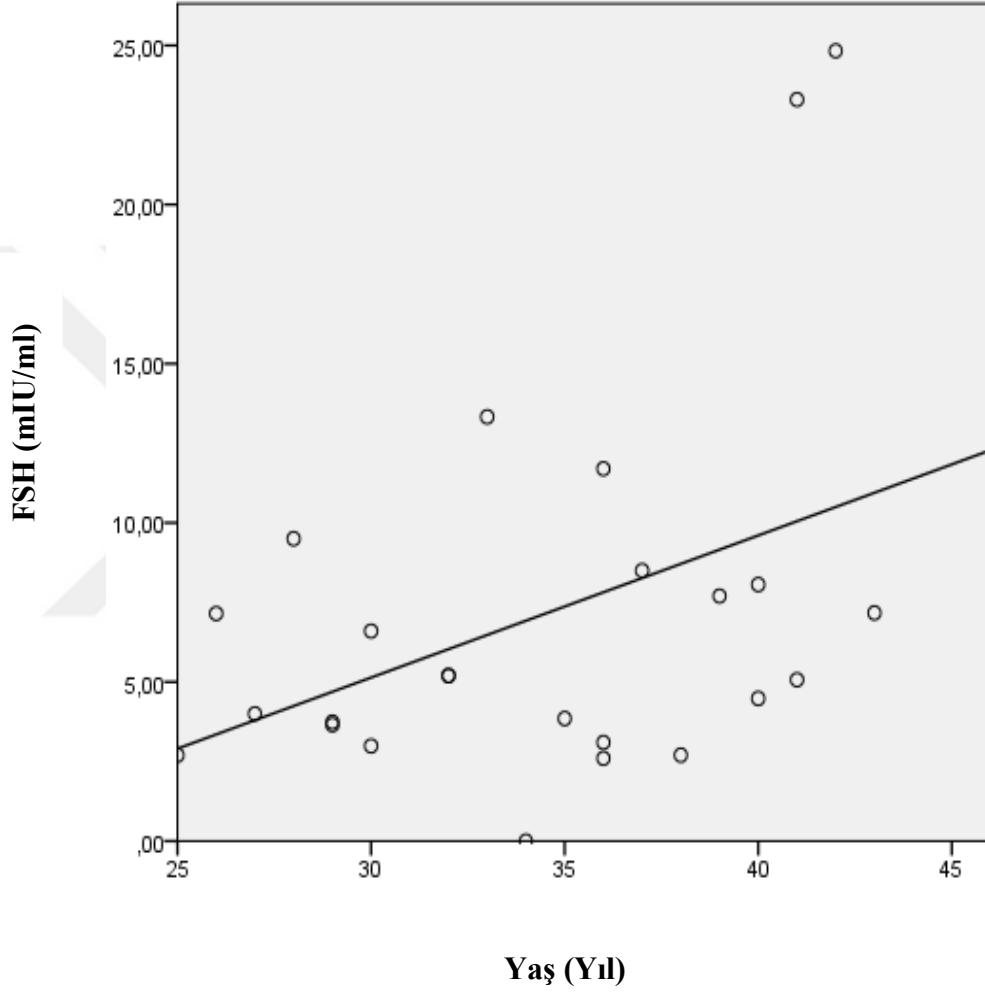
regresyon modeli FSH-yaş ilişkisini %6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıklamaktadır (Şekil 21).



Şekil 21. Azospermili erkeklerde yaşla FSH' nın anlamsız değişimi ($p=0,1$)

Şiddetli oligospermili erkelerde; FSH ortalama $7,08 \pm 5,9$ SD mIU/ml' den yıllar içinde **anlamlı** arttığı belirlendi ($p=0,04$). Yani FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,36 birim veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,851 birim değişir ($B= 0,447, \beta= 0,211$).

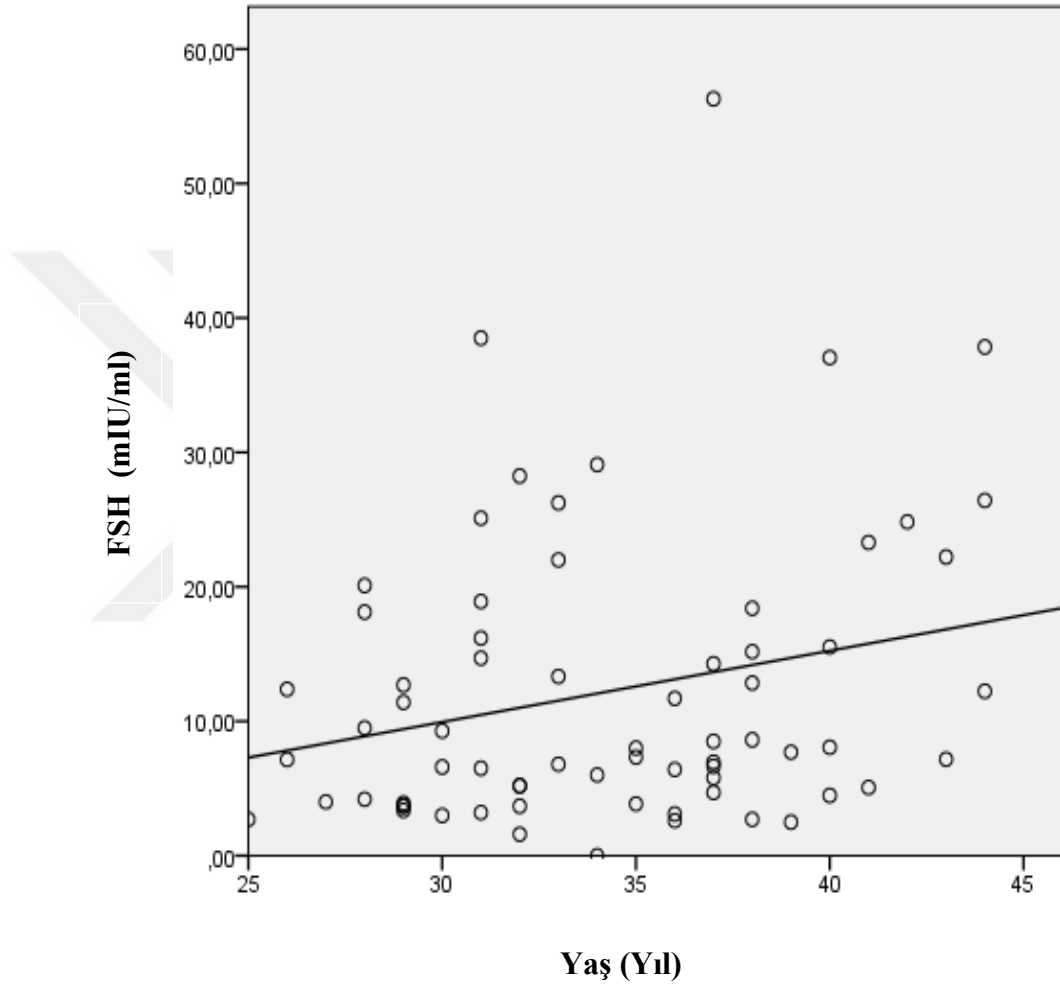
Bu model şiddetli oligospermili erkeklerde FSH-yaş ilişkisini %16 ($R^2=0,16$) düzeyinde açıklar (Şekil 22).



Şekil 22. Şiddetli oligospermili erkeklerde, yaşla FSH’ nın anlamlı değişimi ($p=0,04$)

Birleşik hasta grubunda; FSH’ nın ortalama $3,6 \pm 1,5$ SD mIU/ml’ den yıllar içinde **anlamlı** artarak dağıldığı belirlendi ($p=0,04$). Azospermili veya şiddetli oligospermili erkeklerde FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,9 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,743 birim değişmektedir ($B= 0,530$, $\beta= 0,243$).

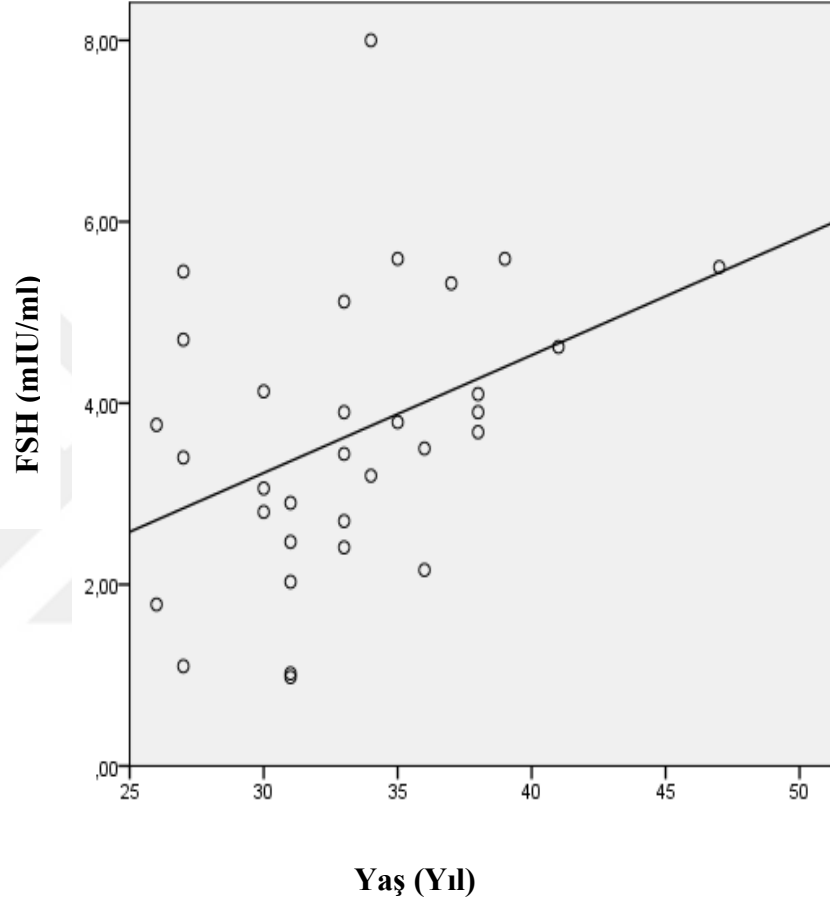
Azopermili veya şiddetli oligospermili erkek bireylerde FSH-yaş ilişkisini %6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıkladığı saptandı (Şekil 23).



Şekil 23. Birleşik hasta grubundaki (azospermili+şiddetli oligospermili erkekler) erkeklerde, yaşla FSH' nın anlamlı değişimi ($p=0,04$)

Grup 2' de; FSH ortalama $3,6 \pm 1,5$ SD mIU/ml' den yıllar içinde **anlamlı** artarak dağılır ($p=0,02$). FSH 1 birim değişirse ise yaş 2,19 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,527 birim değişir ($B= 0,130$, $\beta= 0,397$). Model semen

parametreleri normal olan bireylerde FSH-yaş ilişkisini %16 ($R^2=0,16$) düzeyinde açıklar (Şekil 24).



Şekil 24. Grup 2’ de yaşla FSH’ nın anlamlı değişimi ($p=0,02$)

4.2.10. FSH için eşik değer belirlenmesi

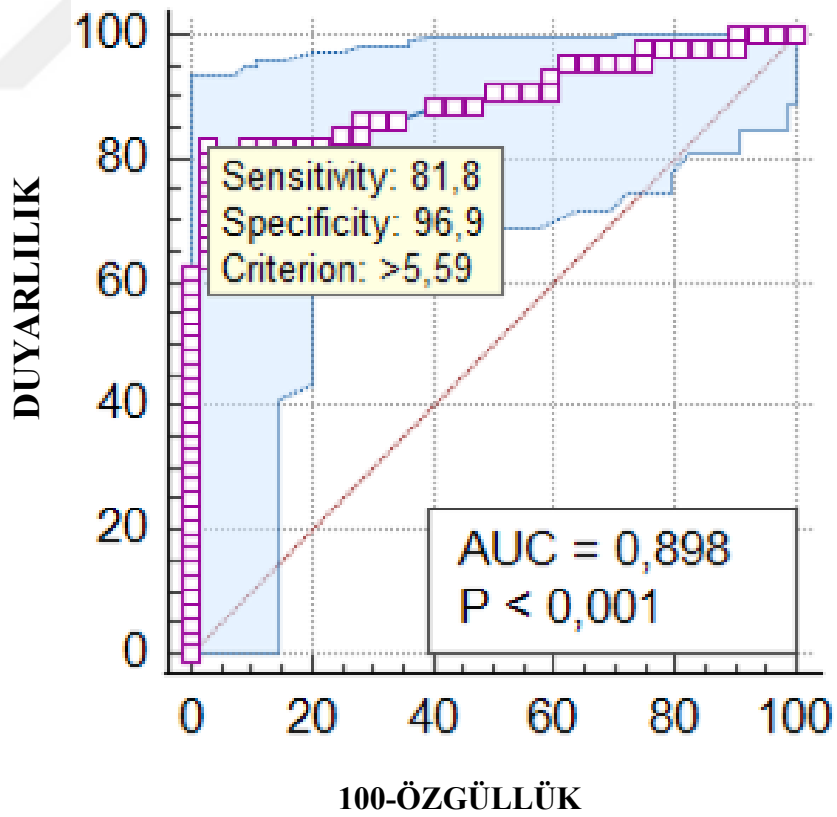
FSH’ nın azospermi tanısı için; anlamlı eşik değeri $>5,59 \text{ mIU/ml}$ belirlendi ($p=0,001$). 5,59’ un üzerindeki değerlerde duyarlılığı (hasta olanlar arasında hasta olanı tespit etme oranı) %81,8 ve özgüllüğü (hastalığı olmayanlar arasında sağlam olanı teşhis etme) %96,9 belirlendi (Tablo 10, Şekil 25).

Bir başka deyişle FSH' ı >5,59 mIU/ml çıkan bir erkek hastanın azospermili olma olasılığı %73,5 (azospermili erkek hastayı testin pozitif bulma oranı -PPD) veya %81,8 olasılıkla anlamlı olarak hasta azospermili çıkacaktır (**Tablo 11**).

Tablo 10. FSH' nın azospermi tanısı için eşik değeri, EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,001$)

	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
Erkek FSH	>5,59	0,9	0,04	<0,001	0,80	0,95	81,8	96,9

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.



Şekil 25. Azospermili erkeklerde FSH için anlamlı eşik değeri analizi ($p=0,001$)

Tablo 11. Azospermili ve normal erkek hastalarda FSH testinin tanısal yüzdeleri

($p=0,001$)

Test Sonucu	Azospermili Hastalar	Azospermili Olmayanlar	Toplam
Pozitifler (>5,59 mIU/mL)	35	13	48
Negatifler (<5,59mIU/mL)	9	44	53
Toplam	44	57	101

$$\text{Testinin Duyarlılığı} = \frac{36}{44} = \%81,8$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{36}{49} = \%73,5$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{44}{57} = \%77,2$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{44}{52} = \%84,7$$

Şiddetli oligospermi tanısı koyabilecek **anlamlı** FSH eşik değeri olarak > 5,59 mIU/ml belirlendi ($p=0,001$). 5,59' un üzerindeki değerlerde duyarlılığı (hasta olanlar arasında hasta olanı tespit etme oranı) %48 ve özgüllüğü (hastalığı olmayanlar arasında sağlam olanı teşhis etme) %96,9 belirlendi (**Tablo 12, Şekil 26**).

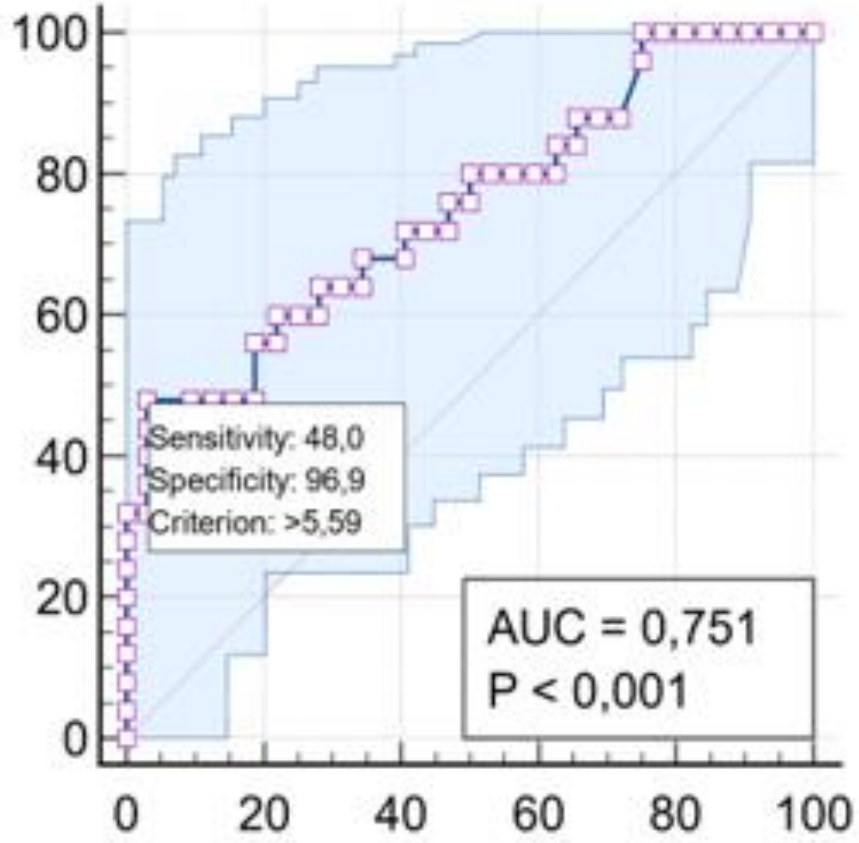
Başka bir deyişle FSH ölçümü 5,59' un üstünde çıkan erkeklerde %96,9 olasılıkla **anlamlı** olarak hasta şiddetli oligospermili çıkacaktır (**Pozitif Prediktif Değer, PPV**) (**Tablo 13**).

Tablo 12. FSH' nın şiddetli oligospermi tanısı için eşik değeri, EAA, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,001$)

	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
Erkek AMH	>5,59	0,75	0,06	<0,001	0,62	0,86	48	96,9

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

DUYARLILIK



100- ÖZGÜLLÜK

Şekil 26. Şiddetli oligospermili erkekte FSH için anlamlı eşik değeri analizi ($p=0,001$)

Tablo 13. Şiddetli oligospermili hasta grubunda ve normal hastalarda FSH testinin tanısal yüzdeleri ($p=0,001$)

Test Sonucu	Şiddetli Oligospermili Hastalar	Şiddetli Oligospermili Olmayanlar	Toplam
Pozitifler (>5,59 mIU/ml)	12	43	55
Negatifler ($\leq 5,59$ mIU/ml)	13	33	46
Toplam	25	76	101

$$\text{Testin Duyarlılığı} = \frac{12}{25} = \%48$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{12}{55} = \%22$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{39}{76} = \%43,4$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{37}{50} = \%74$$

FSH' nın **azospermi veya şiddetli oligospermi** (birleşik) hasta grubunun tanısı için; **anlamlı** eşik değeri $>5,59 \text{ mIU/ml}$ belirlendi ($p=0,001$). 5,59' un üzerindeki değerlerde duyarlılığı %69,6 ve özgüllüğü %96,9 belirlendi.

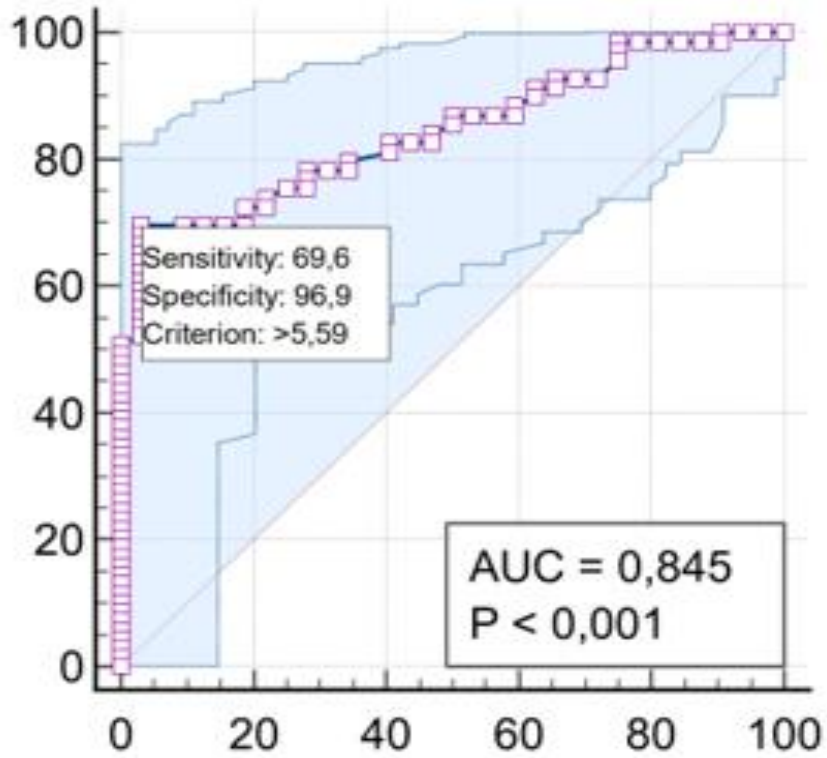
Başka bir deyişle FSH ölçümü 5,59 ve üstünde çıkan erkeklerde %96,9 olasılıkla **anlamlı** olarak hasta azospermili veya şiddetli oligospermili çıkacaktır (**Pozitif Prediktif Değer, PPV**) (Tablo 14-15, Şekil 27).

Tablo 14. Birleşik hasta grubunda (azospermi+şiddetli oligospermi) FSH için belirlenen eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,001$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Sensitivite	Spesifite
					Alt Limit	Üst Limit		
Erkek FSH	>5,59	0,84	0,04	<0,001	0,76	0,91	69,6	96,9

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve; Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

DUYARLILIK



100- ÖZGÜLLÜK

Şekil 27. Birleşik hasta grubu (azospermi+şiddetli oligospermi)'nda FSH için anlamlı eşik değeri analizi ($p=0.001$)

Tablo 15. Birleşik hasta grubunda ve normal hastalarda FSH testinin tanısal yüzdeleri ($p=0,001$)

Test Sonucu	Birleşik Hasta (azospermili+şiddetli oligospermili) Grubu	Grup 2	Toplam
Pozitifler ($>5,59$ mIU/ml)	48	3	51
Negatifler ($<5,59$ mIU/ml)	21	29	50
Toplam	69	32	101

$$\text{Testinin Duyarlılığı} = \frac{48}{69} = \%69,5$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{48}{51} = \%94,1$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{29}{32} = \%91$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{29}{50} = \%58$$

Tablo 16. Grup 1’ de AMH ve FSH’ nın eşik değerleri ve istatistiksel anlamlılıkları

	Grup 1 (N=69)			p değeri
	Azospermili Hastalar (N=44)	Şiddetli Oligospermili Hastalar (N=25)	Birleşik Hasta Grubu (N=69)	
AMH	$\leq 4,58$	$\leq 7,24$	$\leq 3,81$	p^a, p^b, p^c
FSH	$> 5,59$	$> 5,59$	$> 5,59$	p^1, p^2, p^3

Erkeklerde AMH ve FSH için ideal eşik değerleri AİK (ROC Analiz) Analizi ile belirlendi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

AMH: $p^a=0,02$ (azospermili erkeklerde), $p^b=0,1$ (şiddetli oligospermili erkeklerde), $p^c=0,02$ (birleşik hasta grubunda)

FSH: $p^1=0,001$ (azospermili erkeklerde), $p^2=0,001$ (şiddetli oligospermili erkeklerde), $p^3=0,001$ (birleşik hasta grubunda)

4.2.11. Grup 1 ve 2' de LH düzeylerinin karşılaştırılması

Azospermili erkeklerde LH ortalaması **5,4±3,3 SD mIU/ml**, şiddetli oligospermili erkeklerde **4,2±1,9 SD mIU/ml**, birleşik hasta grubunda **4,9±2,9 SD mIU/ml** ve grup 2' de **2,9±1,3 SD mIU/ml** bulundu.

Azospermili erkeklerin ortalaması, grup 2' den anlamlı 1,8 kat fazladır ($p=0,001$). Şiddetli oligospermili erkeklerin ortalaması, grup 2' den anlamlı 1,4 katı fazladır ($p=0,001$). Azospermili erkeklerin ortalaması, şiddetli oligospermili erkeklerden anlamsız %28,5 fazladır ($p=0,09$). Birleşik hasta grubunun ortalaması, grup 2' den anlamlı 1,7 kat fazladır ($p=0,001$).

4.2.12. Grup 1 ve 2' nin prolaktin düzeylerinin karşılaştırılması

Prolaktin ortalaması azospermili erkeklerde **11,5±5,3 SD ng/ml**, şiddetli oligospermili erkeklerde **9,2±4,3 SD ng/ml**, birleşik hasta grubunda **10,6±5,02 SD ng/ml** ve grup 2' de **9,4±3,8 SD ng/ml** bulundu.

Azospermili erkeklerin, grup 2' den %22,3 anlamlı fazladır ($p=0,04$). Şiddetli oligospermili erkeklerin, grup 2 ile anlamsız benzerdir ($p=0,8$). Azospermili erkeklerin, şiddetli oligospermili erkeklerden %25 anlamsız ancak %7 eğimle fazladır ($p=0,07$). Birleşik hasta grubunun ortalaması, grup 2' den %12,7 anlamsız fazladır ($p=0,16$).

4.2.13. Grup 1 ve 2' nin total testosteron düzeylerinin karşılaştırılması

Total testosteron ortalaması azospermili erkeklerde **74,2±154,3 SD ng/dl**, şiddetli oligospermili erkeklerin ortalaması **50,1±130,2 SD ng/dl**, birleşik hasta grubundakilerin ortalaması **65,5±145,5 SD ng/dl** ve grup 2' nin ise **45,2±133 SD ng/dl** bulundu.

Azospermili erkeklerde, grup 2' den %64,1 anlamsız fazladır ($p=0,3$). Şiddetli oligospermili erkeklerde, grup 2' den %10,8 anlamsız fazladır ($p=0,8$). Azospermili erkeklerde, şiddetli oligospermili erkeklerden %48,1 anlamsız fazladır ($p=0,5$). Birleşik hasta grubunda, grup 2' den % 44,9 anlamsız fazladır ($p=0,5$).

4.2.14. Grup 1 ve 2' nin serbest testosteron düzeylerinin karşılaştırılması

Serbest testosteron ortalaması azospermili erkeklerde **8,5±2,4 SD pg/ml**, şiddetli oligospermili erkeklerde **7,7±2,4 SD pg/ml**, birleşik hasta grubunda **8,2±2,4 SD pg/ml** ve grup 2' de **8,8±3,6 SD pg/ml** bulundu.

Azospermili erkeklerde, grup 2' den % 3,4 anlamsız azdır ($p=0,6$). Şiddetli oligospermili erkeklerde, grup 2' den %12,5 anlamsız fazladır ($p=0,2$). Azospermili erkeklerde, şiddetli oligospermili erkeklerden % 10,3 anlamsız fazladır ($p=0,2$). Birleşik hasta grubunda, grup 2' nin anlamsız %6,8 fazladır ($p=0,3$).

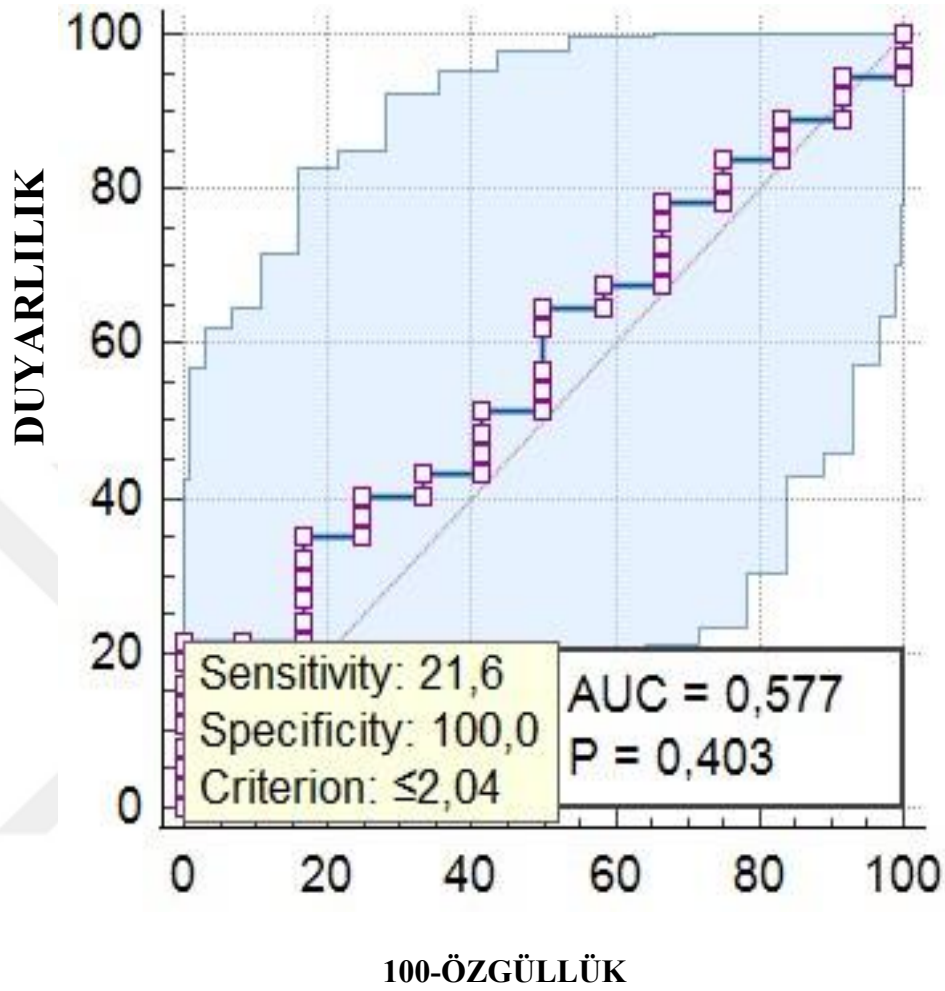
4.3. TESE Sonuçları ile IVF Sonuçlarının Karşılaştırılması

Azospermi tanısı olan toplam 19 hastaya (%18,8) TESE uygulandı. Bu hastalardan 7 (%36.8)' inde sperm elde edildi, 12 (% 63.1)' sinde sperm elde edilemedi. Önceki TESE' de sperm elde edilip dondurulan 8 hasta ve spermiogramda azospermi denilen fakat sperm santfrijü sonrası çökelti mikroskopisinde 1-2 canlı sperm bulunan hastalar 22 kişi olup TESE' de sperm pozitif olan gruba dahil edildi (N=37). TESE (+) (sperm çıkanlar) grup ile, TESE (-) (sperm çıkmayanlar) grup arasında AMH, FSH ve IVF sonuçları karşılaştırıldı.

4.3.1. TESE sonuçları ile erkek AMH' nın ilişkilendirilmesi

TESE (+) grubun ortalama AMH' sı **5,3±4,06 SD ng/ml**, TESE (-) grubun ise **5,4±2,5 SD ng/ml** olarak birbirlerine benzer bulundu ($p=0,15$).

AİK (ROC analiz) analizi ile TESE' de sperm elde edilmesini belirleyebilecek AMH eşik değeri $\leq 2,04$ ' dir ve **anlamsız** bulundu ($p=0,4$). Buna göre AMH **2,04 ve altındaki** değerlerde **duyarlılığı %21,6** ve **özelliliği %100** olarak TESE' de sperm elde edilebileceğini anlamsız olarak ifade etmektedir (*Tablo 17-18, Şekil 28*).



Şekil 28. TESE' de sperm çıkanları tanımlayabilecek AMH anlamsız eşik değeri analizi ($p=0,4$)

Tablo 17. TESE (+) grup (sperm bulunanlar) için anlamsız AMH eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık ve seçicilik yüzdesi ($p=0,4$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p Değeri	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılığı	Özgüllüğü
					Alt Limit	Üst Limit		
AMH	$\leq 2,04$	0,57	0,09	0,4	0,42	0,72	21.6	100

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

Aynı analiz TESE (-) grup için yapıldığında ise sperm elde edilenlerin tersi olarak; AMH' nin anlamsız eşik değeri >2,04, EAA, standart hata, p değeri, alt limit ve üst limit için aynı ancak duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %21,6 değerleriyle yer değiştirmiş olacaktır.

Tablo 18. TESE (+) grup için AMH testinin tanısal yüzdeleri ($p=0,4$)

Test Sonucu	TESE (+) Grup	TESE (-) Grup	Toplam
Pozitifler ($\leq 2,04$ ng/ml)	8	0	8
Negatifler ($> 2,04$ ng/ml)	29	12	41
Toplam	37	12	49

$$\text{Testinin Duyarlılığı} = \frac{8}{37} = \% 21.6$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{8}{8} = \% 100$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{12}{41} = \% 29.2$$

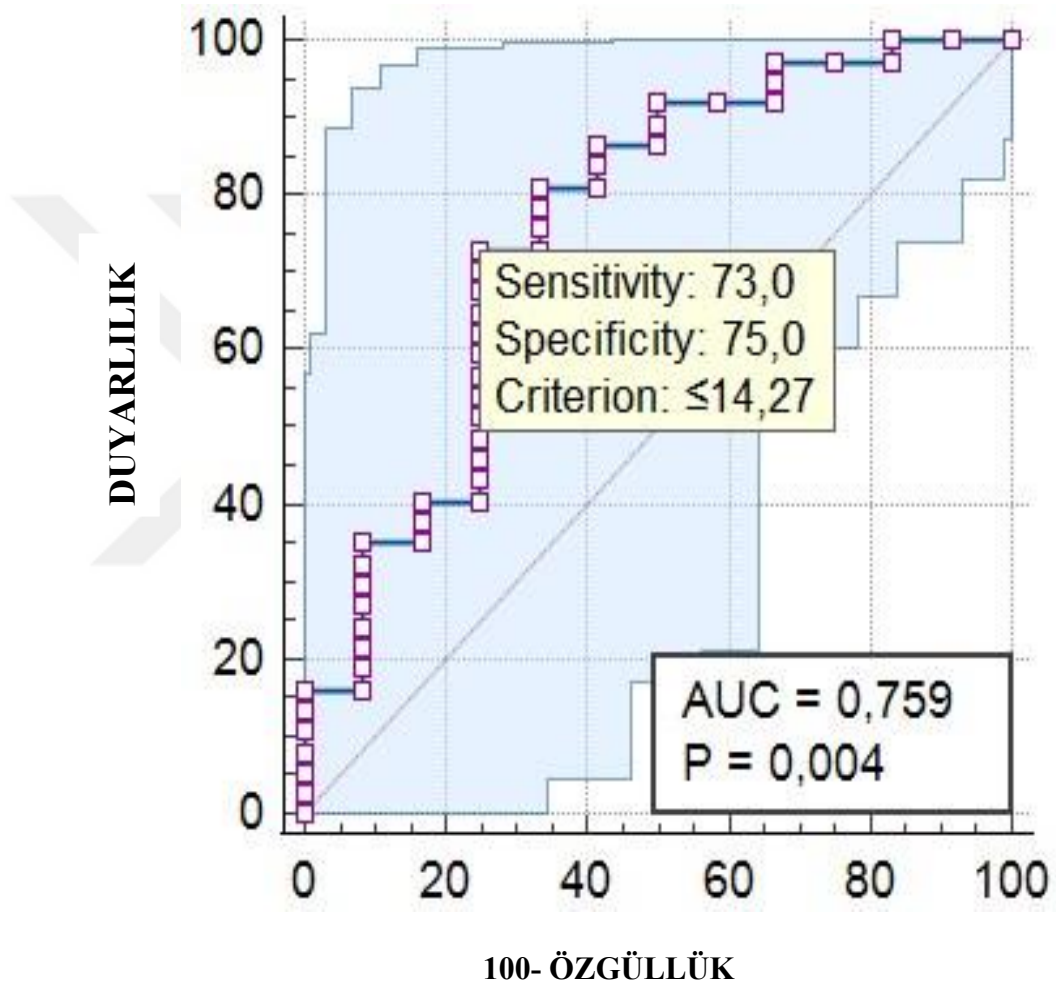
$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{12}{41} = \% 29.2$$

TESE yapılan bir erkekte eğer AMH 2,04 ve altında ise anlamsız olarak TESE' de sperm çıkabilecek erkeği predikte edebileceği söylenebilir ($p=0,4$, duyarlılığı %100).

4.3.2. TESE sonuçları ile erkek FSH' nin ilişkilendirilmesi

TESE (+) grubun ortalama FSH düzeyi $11,4 \pm 8,1$ SD mIU/ml, TESE (-) grubun ise $23,6 \pm 15,3$ SD mIU/ml bulundu. TESE (+)' lerin FSH ortalaması, TESE (-)' lerin 3 katı anlamlı fazladır ($p=0,02$).

TESE de sperm çıkma durumunu belirleyebilecek **anlamlı** FSH eşik değeri $\leq 14,27$ mIU/ml' dir ($p=0,004$). 14,27 **altındaki** değerlerde **duyarlılığı %73** ve **özgüllüğü %75** belirlendi (*Tablo 19-20, Şekil 29*).



Şekil 29. Sperm çıkacağını öngörebilecek FSH eşik değeri **anlamlı** analizi
($p=0,004$)

Tablo 19. Sperm elde edilebilecek anlamlı FSH eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık ve seçicilik yüzdesi ($p=0.004$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p Değeri	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
FSH	$\leq 14,27$	0,76	0.08	0,004	0.61	0.87	73	75

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

Aynı analiz TESE’ de sperm elde edilmeyenler için yapıldığında ise sperm elde edilemeyenlerin tersi olarak; FSH’ nın **eşik değeri $>14,27$** , EAA, Standart hata, p değeri, alt ve üst limit için aynı ancak sensitivite (normal erkekler için **duyarlılığı %75**) ve spesifisite (normal erkekler için **özgüllüğü %73**) yer değiştirmektedir.

Tablo 20. TESE (+) grup için FSH testinin tanısal yüzdeleri ($p=0,004$)

Test Sonucu (FSH)	TESE (+) Grup	TESE (-) Grup	Toplam
Pozitifler ($\leq 14,27$ mIU/ml)	27	3	30
Negatifler ($>14,27$ mIU/ml)	10	9	19
Toplam	37	12	49

$$\text{Testinin Duyarlılığı} = \frac{27}{37} = \% 73$$

$$\text{Pozitif Prediktif Değer (PPD)} = \frac{27}{30} = \% 90$$

$$\text{Testin Özgüllüğü} = \frac{9}{12} = \% 75$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer (NPD)} = \frac{9}{19} = \% 47.3$$

Grup 1’ de olup TESE yapılmayan fakat ileri oligospermili 20 kişi ile grup 2’ deki normal erkekler 32 kişi birleştirilerek TESE-kontrol grubu olarak

adlandırıldı. TESE (+) grup (N=37) ile TESE- kontrol grubunun (N=52) IVF sonuçları karşılaştırıldı.

4.3.3. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında M2 oosit sayısının karşılaştırılması

TESE (+) grupta ortalama M2 oosit sayısı **6,4 $\pm$ 5,1 SD** adet iken, kontrol grubunda ise **6,8 $\pm$ 4,7 SD** adet idi. TESE (+) grupta M2 oosit ortalaması, kontrol grubundan %5,8 anlamsız azdır ($p=0,7$).

4.3.4. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında 2 PN oosit sayısının karşılaştırılması

TESE (+)' lerin eşlerinin 2 PN oosit sayısı **5,1 $\pm$ 4,4 SD** adet iken, kontrol grubunda **5,9 $\pm$ 4,7 SD** adet idi. TESE (+) grupta 2 PN oosit ortalaması, kontrol grubundan % 13,5 anlamsız azdır ($p=0,3$).

4.3.5. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında klivaj ortalamasının karşılaştırılması

TESE (+) grubun klivaj ortalaması **4,8 $\pm$ 4 SD** adet iken, kontrol grubunda ise **5,8 $\pm$ 4,7 SD** adet idi. TESE (+) grubunun klivaj ortalaması, kontrol grubundan % 17,2 anlamsız azdır ($p=0,2$).

4.3.6. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında transfer edilen embriyo sayısının karşılaştırılması

TESE (+) grubun transfer edilen embriyo sayısı ortalama $1,5 \pm 1,1$ SD adet iken, kontrol grubunda ise $1,2 \pm 0,7$ SD adet idi. TESE (+) grupta transfer edilen embriyo sayısı, kontrol grubundan %25 anlamsız fazladır ($p=0,17$).

4.3.7. TESE (+) ve TESE- kontrol grubu arasında dondurulmuş embriyo sayısının karşılaştırılması

TESE (+)' lerin eşlerinde dondurulmuş embriyo sayısı $2,7 \pm 2,7$ SD adet iken, grup 2' de ise $2,9 \pm 2,9$ SD adet idi. TESE (+) grupta dondurulmuş embriyo sayısı, kontrol grubundan % 6,8 anlamsız azdır ($p=0,7$).

4.3.8. TESE (+) ve TESE-kontrol grubu arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

TESE (+) grup ve TESE-kontrol grubunun gebelik sonuçları karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı ($X^2=2,17$, $p=0,14$) (Tablo 21).

Tablo 21. TESE (+) grup ve TESE (-) kontrol grupları arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Gebelik Sonucu	TESE (+) Grup ^{&}	TESE-kontrol Grubu ^{&}
Klinik Gebelik Var N (%)	15 (% 40,5)	13 (%25)
Klinik Gebelik Yok N (%)	17 (% 45,9)	30 (% 57,7)
Biyokimyasal Gebelik N (%)	2 (% 5,4)	5 (% 9,6)
Abortus N %	3 (% 8,1)	4 (%7,7)
Toplam	37	52

TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu

Veriler oran ile belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

TESE (+) Grup; sperm bulunan, bulunup dondurulan, canlı 1-2 sperm olanlar

TESE Kontrol Grubu; (grup1 şiddetli oligospermili ve grup 2-normal erkekler ve eşleri)

&: TESE (+) grup ile TESE-kontrol grubu arasındaki ki-kare analizi ($p=0.14$)

Abortus ve biokimyasal gebelikte klinik gebeliğe eklenerek ki-kare analizi ($p=0.27$)

TESE (+) grup ile TESE-kontrol grubu eve canlı doğum götürme açısından karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı ($X^2=1,5$, $p=0,2$) (Tablo 22).

Tablo 22. TESE (+) grup ve TESE (-) grup' un eve canlı doğum götürme açısından karşılaştırılması

Eve Canlı Doğum Götürme	TESE (+) Grup ^{&}	TESE-kontrol Grubu ^{&}
Doğum Yapmış	13 (% 35,1)	12 (% 23,1)
Doğum Yapmamış	24 (% 64,9)	40 (% 76,9)
Toplam	37	52

TESE: Testiküler sperm ekstraksiyonu

Veriler oran ile belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

TESE (+) Grup; sperm bulunan, bulunup dondurulan, canlı 1-2 sperm olanlar

TESE Kontrol Grubu; (grup1 şiddetli oligospermili ve grup 2-normal erkekler ve eşleri)

&: TESE (+) grup ile TESE-kontrol grubu arasındaki ki-kare analizi ($p=0.2$).

4.4. Kadın Verilerinin Analizi

Bu teze dahil edilen tüm kadınlar erkek faktörüne göre gruplandırılıp, analiz edildikten sonra kadın faktörüne göre gruplandırılıp tekrar analiz edildi. Yapılan istatistiki değerlendirmede çalışma topluluğundaki kadınlara bakıldığında; 74 kişi (%73,3) over rezervi normal olan, 18 kişi (%17,8) DOR tanılı, 6 kişi (%5,9) PKOS tanılı ve 3 kişi (%3) endometrioma tanılı idi. Hastalara ait demografik verilere, kişisel bilgilere ve adet 2. gününde bakılan hormon değerlerine hasta dosyaları taranarak ulaşıldı. Verilerinde eksiklik bulunan ve ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 23. Tüm kadınlara ait demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

Demografik Veriler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	<i>p</i> değeri
Yaş Ort±Ss	30,8±4,8	29,9±5,7	33,3±4,8	29,9±5	$p^1=0.4$ $p^2=0.01$
İnfertilite Süresi Ort±Ss	3,9±3.5	2,8±1,9	4,5±2,7	3,3±3,2	$p^1=0.04$ $p^2=0.15$
Menstruel Düzen Ort±Ss	29,8±8,3	28,9±3,2	28,1±4	29,8±7,6	$p^1=0.5$ $p^2=0.3$
VKİ Ort±Ss	25,6±5,03	24,3±4	25,8±4,7	25±4,7	$p^1=0.18$ $p^2=0.5$
Sigara Kullanımı (N%)	8(%7,9)	1 (%0,9)	5(%4,9)	4 (%3,9)	$p^1=0.09$ $p^2=0.05$
Ek Hastalık (N%)	11 (%10,9)	4 (%3,9)	0	15 (%14,8)	$p^1=0.7$ $p^2=0.001$
Deneme Sayısı Ort±Ss	1,9±1,4	1,5±0,9	2,1±1,8	1,7±1,08	$p^1=0.15$ $p^2=0.3$

Bağımsız gruplarda T testi ve veriler ortalama ± SD ve oran olarak belirtildi.

$p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

p^1 değeri: grup 1 ve grup 2' nin karşılaştırılması,

p^2 değeri: grup 3 ve grup 4' ün karşılaştırılması ile elde edildi.

4.4.1. Grupların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin yaş ortalaması sırasıyla $30,8 \pm 4,8$ SD yıl ve $29,9 \pm 5,7$ SD yıl olmak üzere grup 2, grup 1' den %3 anlamsız genç saptandı ($p=0,4$).

Grup 3 ve grup 4' ün yaş ortalaması sırasıyla $33,3 \pm 4,8$ SD yıl ve $29,9 \pm 5$ SD yıl olmak üzere grup 3, grup 4' ten **anlamlı** daha yaşlı saptandı ($p=0,01$).

4.4.2. İnfertilite süresinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2 infertilite süresi açısından değerlendirildiğinde sırasıyla $3,9 \pm 3,5$ SD yıl ve $2,8 \pm 1,9$ SD yıl olarak grup 1' in ortalama infertilite süresi, grup 2' den %39 anlamlı daha fazla saptandı ($p=0,04$).

Grup 3 ve grup 4' ün ortalama infertilite süresi sırasıyla $4,5 \pm 2,7$ SD yıl ve $3,3 \pm 3,2$ SD yıl olarak grup 3'ün ortalama infertilite süresi, grup 4' ten %36,3 anlamsız fazla saptandı ($p=0,15$).

4.4.3. Menstrüel düzenin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de menstruel period uzunluğu sırasıyla $29,8 \pm 8,3$ SD gün ve $28,9 \pm 3,2$ SD gün olarak period süreleri benzer saptandı ($p=0,5$). Her iki gruptaki hastaların menstruasyon süreleri 3-7 gün aralığında ve normal miktarda idi.

Grup 3' ün adetleri ortalama **28,1 $\pm$ 4 SD** ve grup 4' ün ise **29,8 $\pm$ 7,6 SD** gün ara ile olduğu belirlenmiştir. Grup 3' ün döngü süresi grup 4' ten anlamsız %5,7 daha kısa ve aralarında fark izlenmedi ($p=0,3$). Her iki gruptaki hastaların menstruasyon süreleri 3-7 gün aralığında ve normal miktarda idi.

4.4.4. VKİ ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin VKİ ortalamaları sırasıyla **25,6 $\pm$ 5,03 SD kg/m²** ve **24,3 $\pm$ 4 SD kg/m²** olarak grup 1, grup 2' den anlamsız % 4,9 kilolu saptandı ($p=0,18$).

Grup 3 ve grup 4' te VKİ ortalamaları sırasıyla **25,8 $\pm$ 4,7 SD kg/m²** ve **25 $\pm$ 4,7 SD kg/m²** olarak birbirine benzer bulundu ($p=0,5$).

4.4.5. Sigara kullanımının gruplar arasında karşılaştırılması

Minimum 1 adet/gün regüler sigara içen kadınlar sigara içici olarak adlandırıldı. En az içen kadın 2-3 adet sigara/gün ile 6 kişi ve en çok sigara içen kişi yarım paket/gün sigara ile 2 kişi olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen kadınlardan 9 kişinin (%9) sigara içtiği, kadınların çok büyük kısmının ise içmediği belirlendi (Mode=0).

Grup 1 ve grup 2' de sigara kullanan kişi sayısı sırasıyla 8 kişi (%7,9) ve 1 kişi (%0,9) saptandı. Sigara kullanım oranı istatistiksel olarak, grup 1' de grup 2' den anlamsız 4 kat fazladır ($p=0,09$).

Grup 3 ve grup 4' te sigara kullanan kişi sayısı sırasıyla 5 kişi (%4,9) ve 4 kişi (%3,9) olarak fark izlenmedi ancak %5' ten eğilim saptandı ($p=0,05$).

4.4.6. Ek hastalık ve ilaç kullanımının gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de tanımlanmış ek hastalığı olanlar sırasıyla 11 kişi (%10,9) ve 4 kişi (%3,9) olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,6$).

Grup 1' de; 4 hastada (%3,9) tiroid bezi fonksiyon bozukluğu, 1 hastada (%0,9) alerjik ürtiker, 2 hastada (%1,9) astım, 1 hastada (%0,9) epilepsi, 1 hastada (%0,9) demir eksikliği anemisi, 1 hastada (% 0,9) kronik kalp hastalığı, 2 hastada (%1,9) ise prekonsepsiyonel folik asit desteğı nedeniyle ilaç kullanımı olduğu saptandı.

Grup 2' de; 1 hastada (%0,9) homozigot MTHFR mutasyonu nedeniyle folik asit desteğı, 1 hastada (%0,9) hem venöz yetmezlik hem de insülin direnci ve 1 hastada (%0,9) ise astım nedeniyle düzenli ilaç kullandığı saptandı. Grup 1 ve grup 2' nin ilaç kullanımı açısından aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0,2$).

Grup 3' te ek hastalık tanımlanmış kişi yoktu. Grup 4' te ise 15 kişinin (%14,8) ek hastalığı olduğu saptandı. Grup 3, grup 4' ten belirgin daha sağlıklıdır ($p=0,001$).

Grup 3' te; 1 hastada (%0,9) prekonsepsiyonel folik asit desteği nedenli ilaç kullandığı saptandı. Grup 4' te, 3 hastada (% 2,9) tiroid bezi fonksiyon bozukluğu, 1 hastada (%0,9) astım, 1 hastada (%0,9) alerjik ürtiker, 1 hastada (%0,9) epilepsi ve 1 hastada (%0,9) kronik kalp hastalığı nedeniyle ilaç kullandığı, 1 hastada (%0,9) prekonsepsiyonel destek amacıyla ve 1 hastada (%0,9) homozigot MTHFR mutasyonu nedeniyle folik asit desteği aldığı saptandı. Grup 3 ve grup 4 arasında ilaç kullanımı açısından fark izlenmedi ($p=0,4$).

4.4.7. AMH düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

AMH ortalaması grup 1 ve grup 2' de sırasıyla $2,7 \pm 2,5$ SD ng/ml ve $3,7 \pm 2$ SD ng/ml olarak AMH ortalaması grup 1' de, grup 2' den % 27 anlamsız az ama %5' ten eğimli saptandı ($p=0,05$).

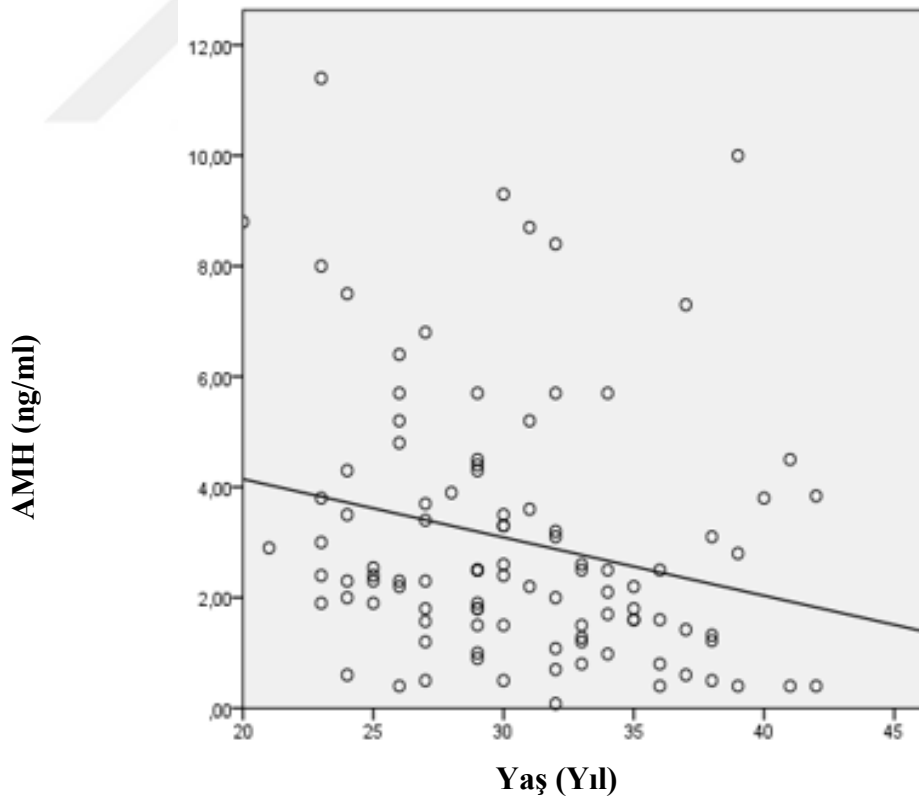
AMH ortalaması grup 3 ve grup 4' te sırasıyla $1,2 \pm 2,2$ SD ng/ml ve $3,4 \pm 2,2$ SD ng/ml olarak grup 3' te, grup 4' e göre belirgin %64,7 azdır ($p=0,001$).

4.4.8. Kadın AMH' nın yaşla değişiminin doğrusal regresyon analizi

Çalışmaya dahil edilen 101 kadın hastada, yaşa bağlı AMH değişimini incelemek için regresyon modeli geliştirildi. Bu model $y=B+(\beta x)$ regresyon

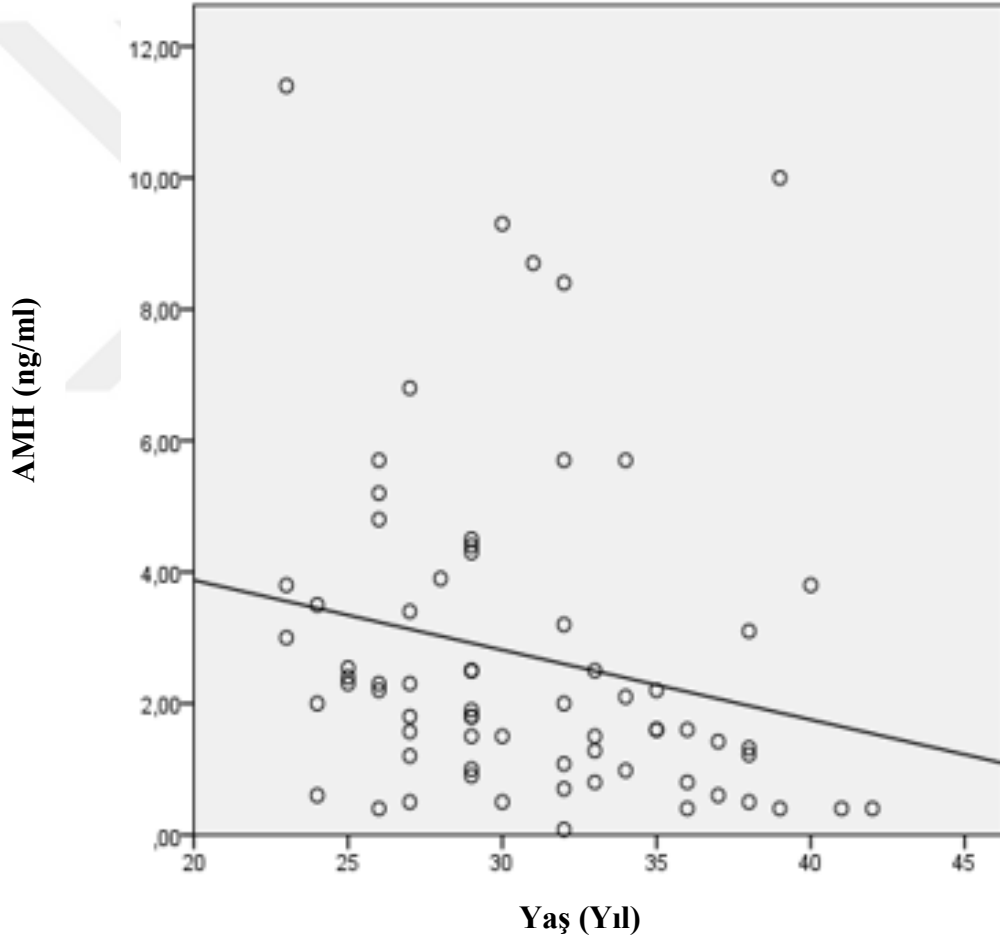
eşitliğine göre açıklandı. Bu denklemde bağımlı değişken y , bağımsız değişken x ' dir. Regresyon katsayıları ise standartlaştırılmamış eğim katsayısı B , standartlaştırılmış eğim katsayısı β şeklinde belirlendi.

Tüm kadınlarda; AMH 1 birim değişirse ise yaş 3,9 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,335 birim değişir ($B = -0,105$, $\beta = -0,230$). Yani AMH ortalama $3,03 \pm 2,4$ SD ng/ml' den yıllar içinde anlamlı azalır ($p = 0,02$). Bu model kadında yaşla AMH değişimini %5 ($R^2 = 0,05$) düzeyinde açıklamaktadır. (Şekil 30).



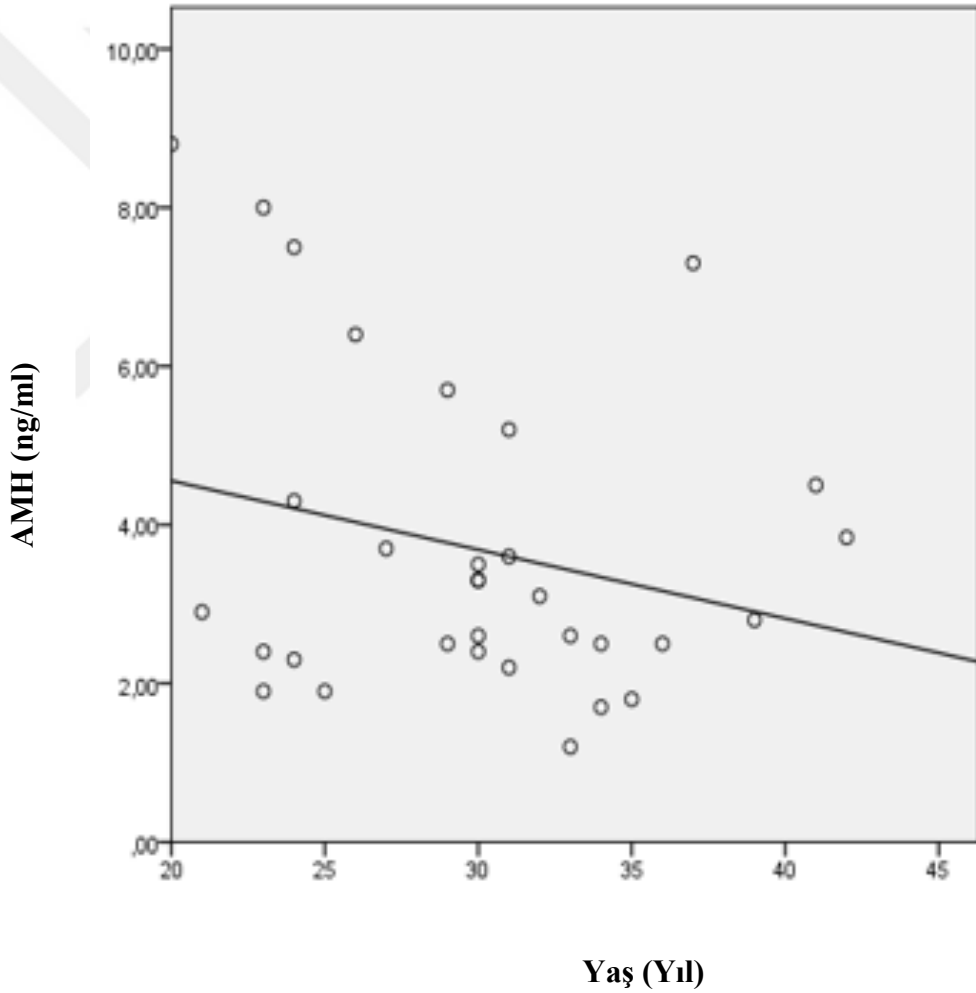
Şekil 30. Tüm kadınlarda, AMH' nın yaşa bağlı anlamlı değişimi ($p = 0,02$)

Grup 1’ de; AMH ortalama $2,7 \pm 2,5$ SD ng/ml’ den yıllar içinde **anlamsız** ancak %8’ den eğimle azalarak dağılır ($p=0,08$). Buna göre AMH 1 birim değişirse yaş 4,23 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,317 birim değişir ($B=-0,106$, $\beta=-0,211$). Bu model şiddetli oligospermili erkeklerin eşlerinde yaşla AMH değişimini %4,4 ($R^2=0,044$) düzeyinde açıklamaktadır (*Şekil 31*).



Şekil 31. Grup 1’ de yaşa bağlı AMH’nın anlamsız değişimi ($p=0,08$)

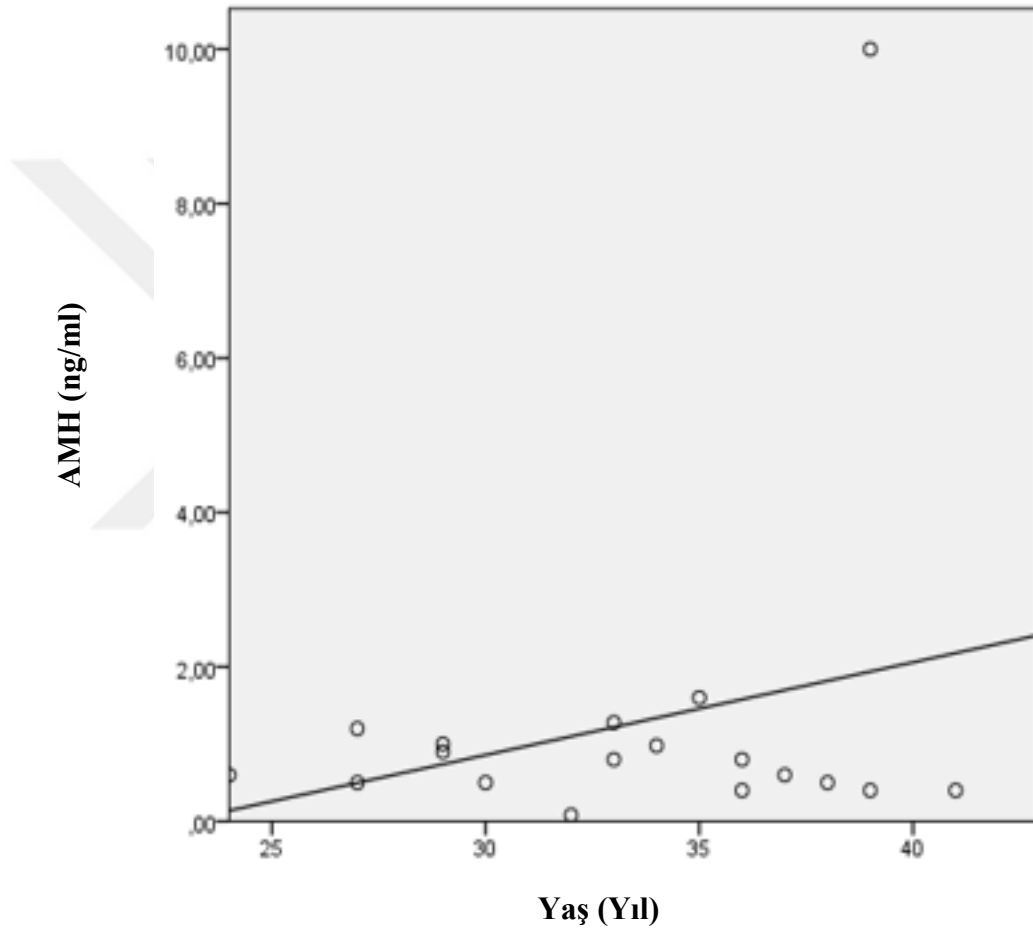
Grup 2’ de; AMH ortalama $3,7 \pm 2$ SD ng/ml’ den yıllar içinde anlamsız azalır($p=0,17$). Modele göre AMH 1 birim değişirse ise yaş 3,7 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,334 birim değişmektedir ($B=-0,087$, $\beta=-0,247$). Normal erkeklerin normal eşlerinde AMH-yaş ilişkisini % 6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıklamaktadır (*Şekil 32*).



Şekil 32. Grup 2’ de AMH’ nın yaşla anlamsız değişimi ($p=0,17$)

Grup 3’ te; AMH ortalama $1,2 \pm 2,2$ SD ng/ml’den yıllar içinde anlamsız artmaktadır ($p=0,2$). Modele göre AMH 1 birim değişirse ise yaş 3,37 birim

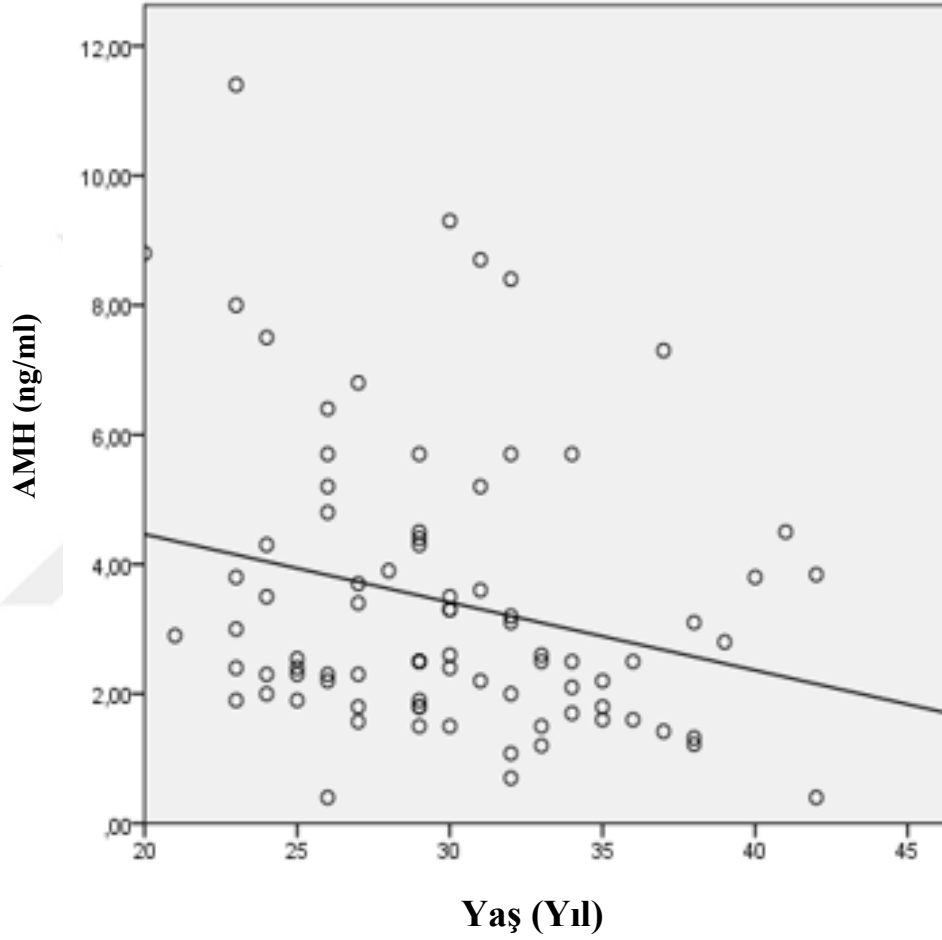
değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,381 birim değişmektedir ($B= 0,120$, $\beta= 0,261$). DOR tanılı kadınlarda AMH-yaş ilişkisini %7 ($R^2=0,07$) düzeyinde açıklamaktadır (Şekil 33).



Şekil 33. Grup 3’ te AMH’ nın yaşla anlamsız değişimi ($p=0,2$)

Grup 4’ te; AMH ortalama $3,4 \pm 2,2$ SD ng/ml’den yıllar içinde anlamlı azalmaktadır ($p=0,03$). Modele göre AMH 1 birim değişirse ise yaş 3,74 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,344 birim değişmektedir ($B=-0,105$,

$\beta = -0,239$). Over rezervi normal ancak başka nedenle IVF tedavisi alan kadınlarda AMH-yaş ilişkisini % 6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıklamaktadır (Şekil 34).

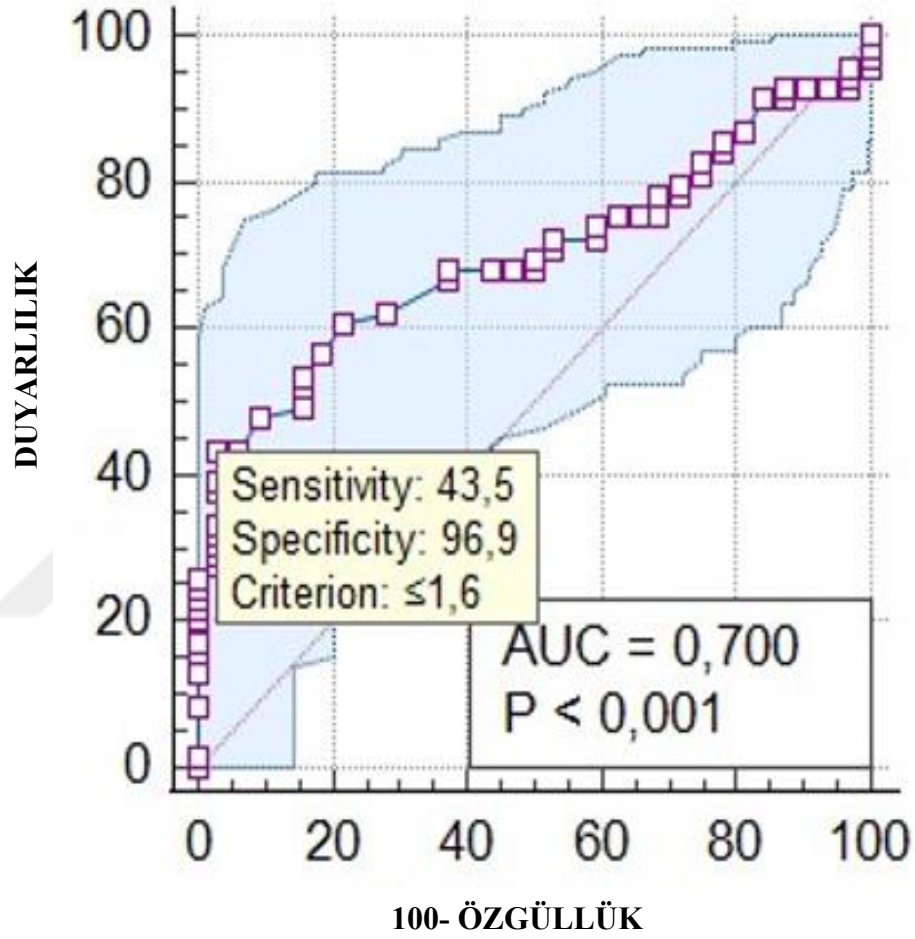


Şekil 34. Grup 4’ te AMH’ nın yaşla anlamlı değişimi ($p=0,03$)

4.4.9. Grup 1 kadınlarda grup 2’ ye göre AMH için eşik değer belirlenmesi

AMH için eşik değer **AİK (Alıcı İşletim Karakteristiği-ROC Analiz)** Analizi kullanılarak belirlendi. AMH’ nın grup 1 hasta için **anlamlı** eşik değeri

$\leq 1,6$ ng/ml belirlendi ($p=0,001$). 1,6 ve altındaki değerlerde duyarlılığı %43,5 ve özgüllüğü %96,9 belirlendi (Tablo 24, Şekil 35).



Şekil 35. Grup 1' de grup 2 ye göre AMH eşik değerinin anlamlı analizi
($p=0,001$)

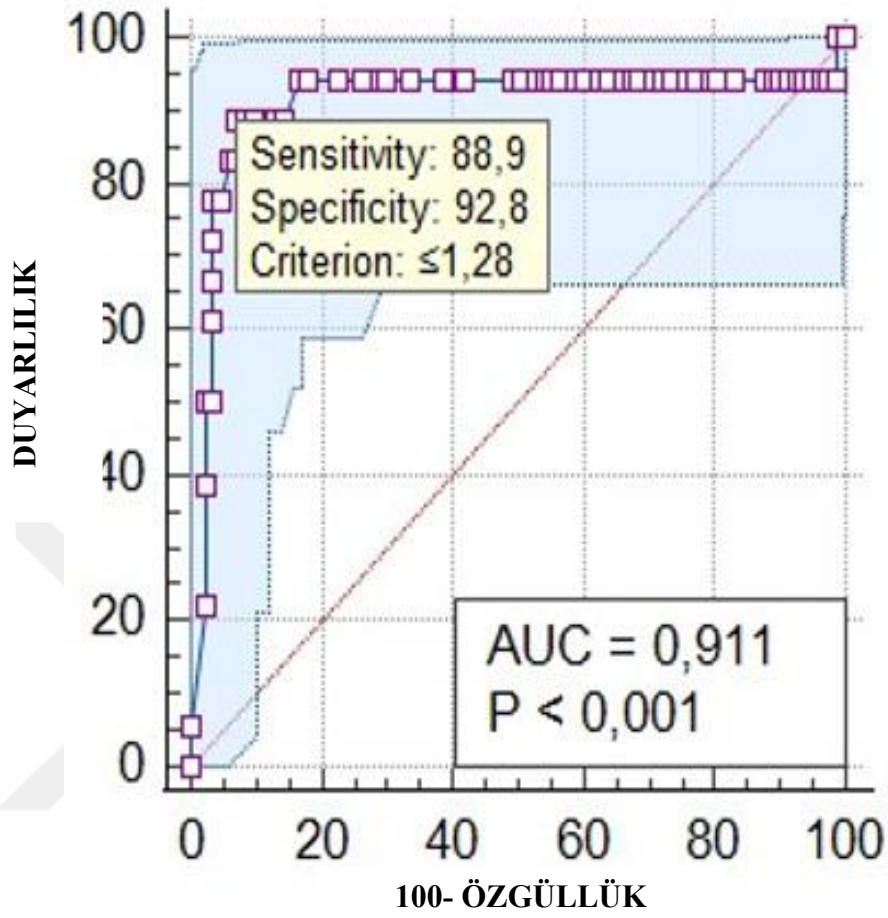
Tablo 24. Grup 1’ de AMH için eşik değer belirlenmesi, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,001$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
AMH	≤1,6	0,70	0,05	0,001	0,6	0,8	43.5	96.9

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

Grup 2’ kadınlarda belirlenen AMH eşik değeri>1.6 olup; EAA, standart hata, p değeri, alt ve üst limit aynı çıkıp duyarlılığı 96.9 ve özgüllüğü 43.5 olarak birbirinin tersi olarak bulundu.

Grup 3’ te grup 4’ e göre AMH için belirlenen **anlamlı** eşik değeri ≤1,28 idi ($p=0.001$). 1,28 ve altı olan değerlerde bir kadının DOR tanısı alma olasılığı **%89 duyarlılık ve %93 özgüllük** olarak belirlendi (**Tablo 25, Şekil 36**).



Şekil 36. Grup 3’te AMH eşik değerinin anlamlı analizi ($p=0.001$)

Tablo 25. Grup 3’ de AMH için eşik değerleri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik ve istatistiksel anlamlılığı ($p=0,001$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
AMH	≤1,28	0,91	0,05	<0,001	0,84	0,96	89	93

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

Grup 4' te ise grup 3 (DOR tanılı kadınlar)' e kıyasla AMH için eşik değer hesaplaması yapıldı. Belirlenen anlamlı eşik değer>1.28 olup; EAA, standart hata, p değeri, alt ve üst limit aynı çıkıp, duyarlılığı %93, özgüllüğü % 89 olarak grup 3 değerlerinin tersi saptandı.

4.4.10. FSH düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

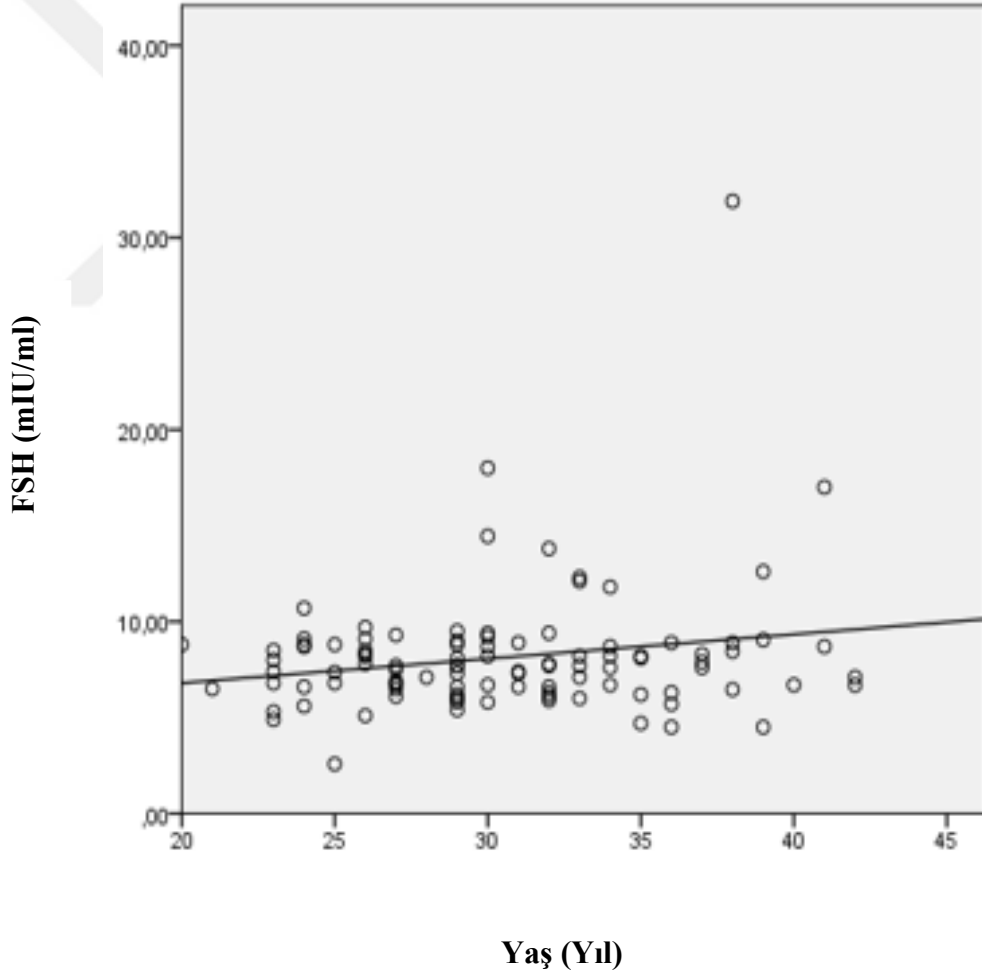
Grup 1 ve grup 2' nin FSH ortalamaları sırasıyla **8,5±4 SD mIU/ml** ve **7,3±1,3 SD mIU/ml** olarak , grup 1 ortalaması grup 2' den **anlamlı** %16,4 yüksektir ($p=0,03$).

Grup 3 ve grup 4' ün FSH ortalamaları sırasıyla **11,5±6,2 SD mIU/ml** ve **7,4±1,6 SD mIU/ml** olarak grup 3' te, grup 4' ten **anlamlı** %55,4 fazladır ($p=0,01$).

4.4.11. FSH' ın yaşla değişiminin doğrusal regresyon analizi

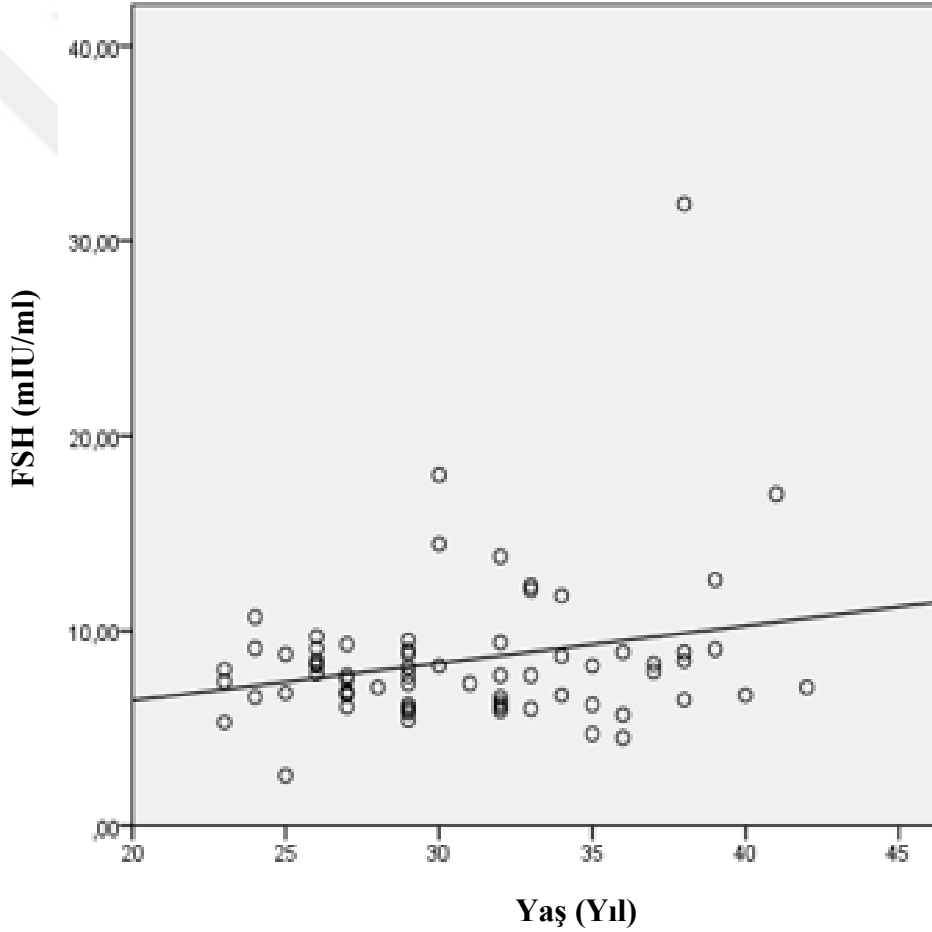
Çalışmaya dahil edilen 101 kadın hastada, FSH' nın yaşla değişimini incelemek için regresyon modeli geliştirildi. Bu model $y=B+(\beta x)$ regresyon eşitliğine göre açıklandı. Bu denklemde bağımlı değişken **y**, bağımsız değişken **x'** dir. Regresyon katsayıları ise standartlaştırılmamış eğim katsayısı **B**, standartlaştırılmış eğim katsayısı **β** şeklinde belirlendi.

Tüm kadınlarda (grup 1-2-3-4); yaş-FSH ilişkisine bakıldı. Buna göre, FSH 1 birim değişirse ise yaş 4,47 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,322 birim değişir ($B= 0,127$, $\beta= 0,195$). Tüm kadınlarda **FSH ortalama $8,1 \pm 3,3$ SD mIU/ml**’ den yıllar içinde anlamsız olarak %5 eğimle artar ($p=0,05$). Bu model tüm kadınlarda FSH’ nın yaşla değişimini %4 ($R^2=0,04$) düzeyinde açıklamaktadır (Şekil 37).



Şekil 37. Tüm kadınlarda (Grup1-2-3-4) FSH’ nın yaşla anlamsız değişimi ($p=0,05$)

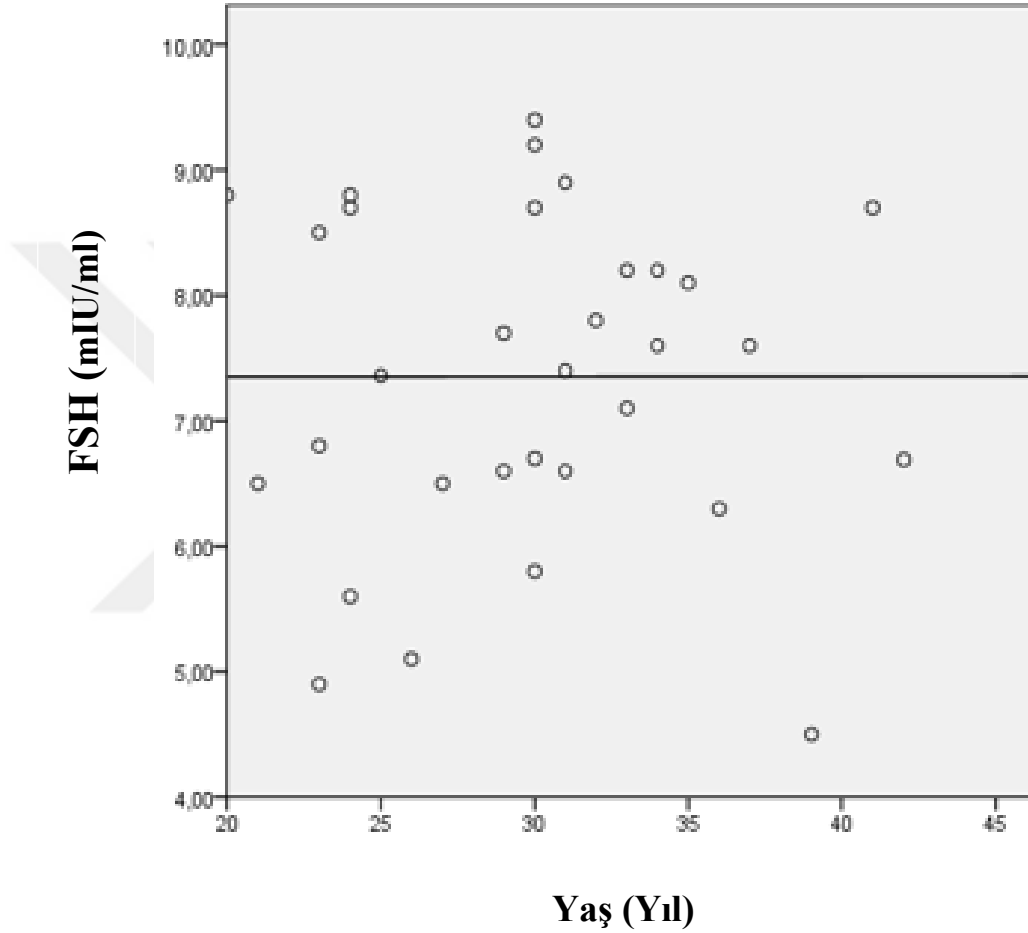
Grup 1’ de; FSH ortalama $8,5 \pm 4$ SD mIU/ml’ den yıllar içinde anlamlı artarak dağılır ($p=0,04$). Şiddetli oligospermili erkeklerin eşlerinde FSH 1 birim değişirse yaş 3,35 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,433 birim değişir ($B= 0,192$, $\beta= 0,241$). Bu model şiddetli oligospermili erkeklerin eşlerinde FSH yaşa bağlı değişimini %6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıklamaktadır (*Şekil 38*).



Şekil 38. Grup 1’ de FSH’ ın yaşa bağlı anlamlı değişimi ($p=0,04$)

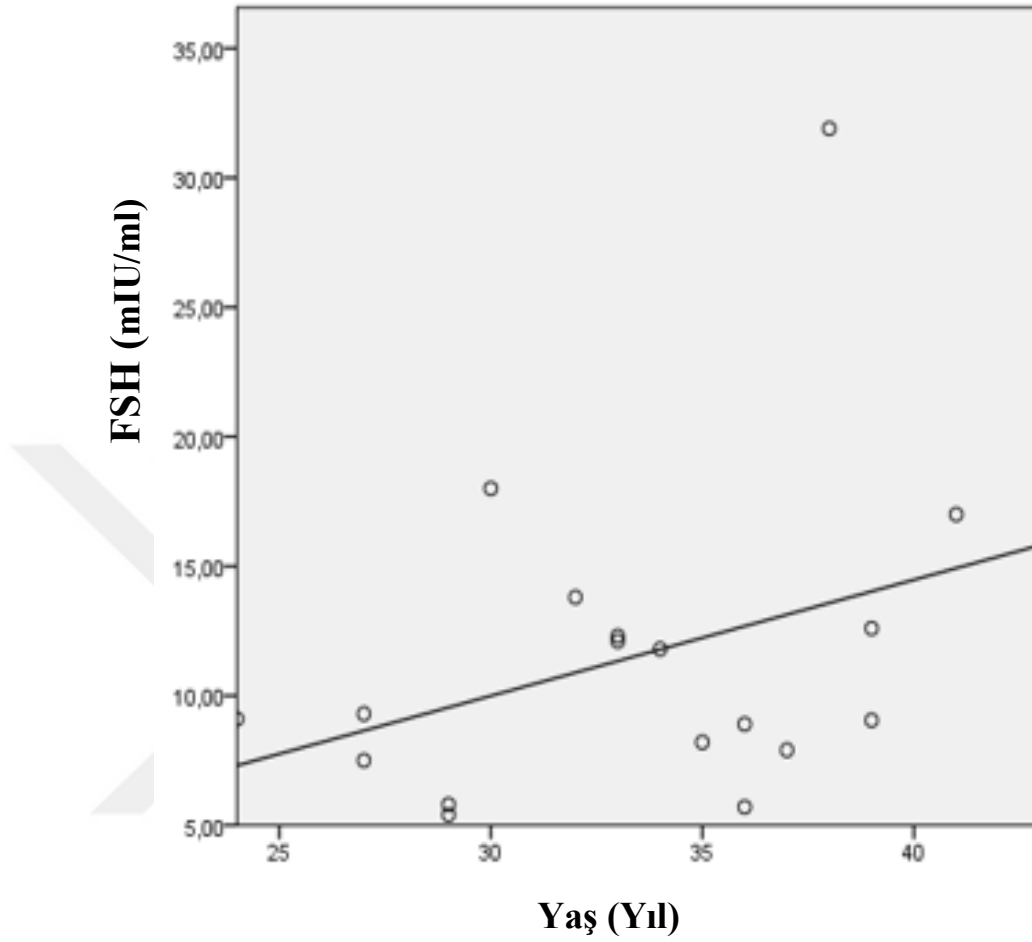
Grup 2’ de; doğrusal regresyon analizi ile FSH-yaş ilişkisi açıklanamamaktadır ($R^2=0,00$, $B= 0,00$, $\beta= 0,001$). 25-45 yaş arası sperm parametreleri normal erkeklerin normal eşlerinde FSH’ nın ortalama $7,3 \pm 1,3$ SD

mIU/ml civarında yıllar içinde yatay düzlemde anlamsız dağıldığı tespit edildi ($p=0,9$) (Şekil 39).



Şekil 39. Grup 2’ de FSH’ nın yaşa bağlı anlamsız değişimi ($p=0,9$)

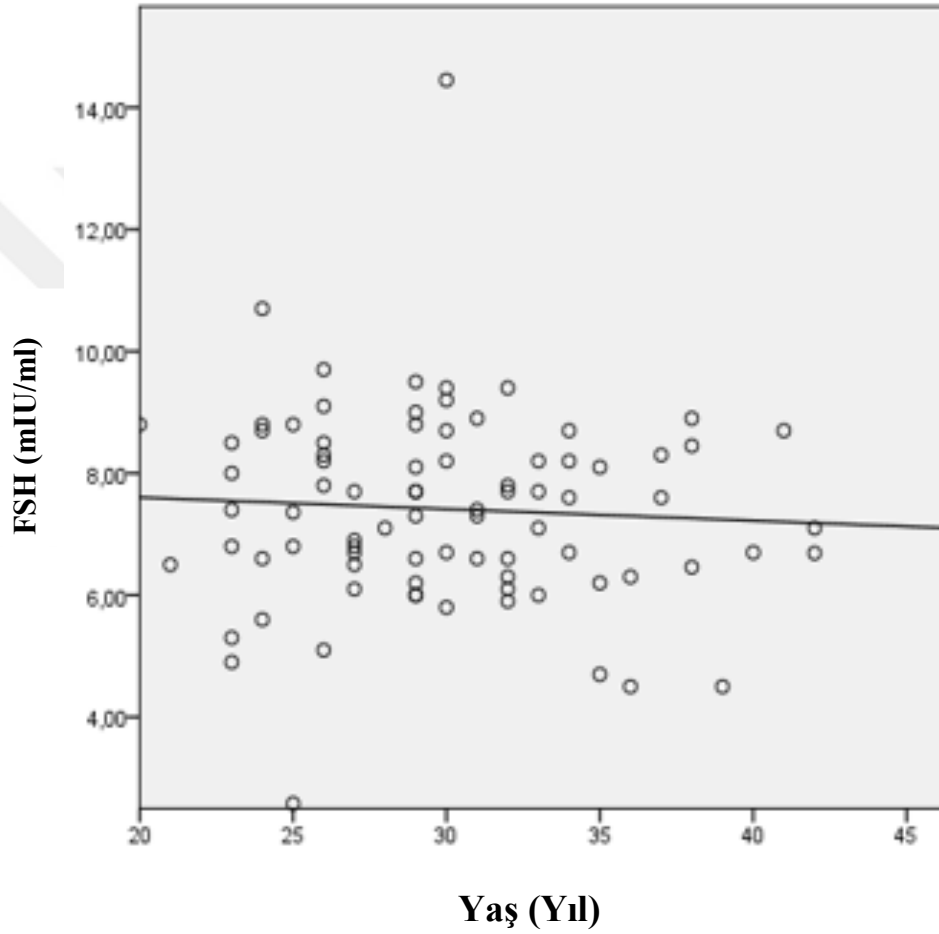
Grup 3’ te; FSH ortalama $11,5 \pm 6,2$ SD mIU/ml’ den yıllar içinde anlamsız artarak dağılır ($p=0,16$). Bu modele göre DOR tanılı kadınlarda FSH 1 birim değişirse yaş 1,6 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,793 birim değişir ($B= 0,448$, $\beta= 0,345$). Bu model şiddetli oligospermili erkeklerin eşlerinde FSH-yaş ilişkisini %12 ($R^2=0,12$) düzeyinde açıklamaktadır (Şekil 40).



Şekil 40. Grup 3’ te FSH’ nın yaşa bağlı anlamsız değişimi ($p=0,16$)

Grup 4’ te; FSH ortalama $7,4 \pm 1,6$ SD mIU/ml’ den yıllar içinde anlamsız azalarak dağılır ($p=0,5$). Bu modele göre over rezervi normal olan kadınlarda FSH 1 birim değişir ise yaş 16,35 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,08 birim değişmektedir ($B=-0,019$, $\beta= -0,060$). Bu model over rezervi normal olan kadınlarda FSH-yaş ilişkisini %4 ($R^2=0,04$) düzeyinde açıklamaktadır.

Başka değişle 18-45 yaşı arasında olan başka nedenli infertilite sorunu olsa da over rezervi korunmuş kadınlarda FSH ortalama 7,4 mIU/ml civarından negatif korelasyon ile yıllar içinde azalarak anlamsız dağılmaktadır (*Şekil 41*).



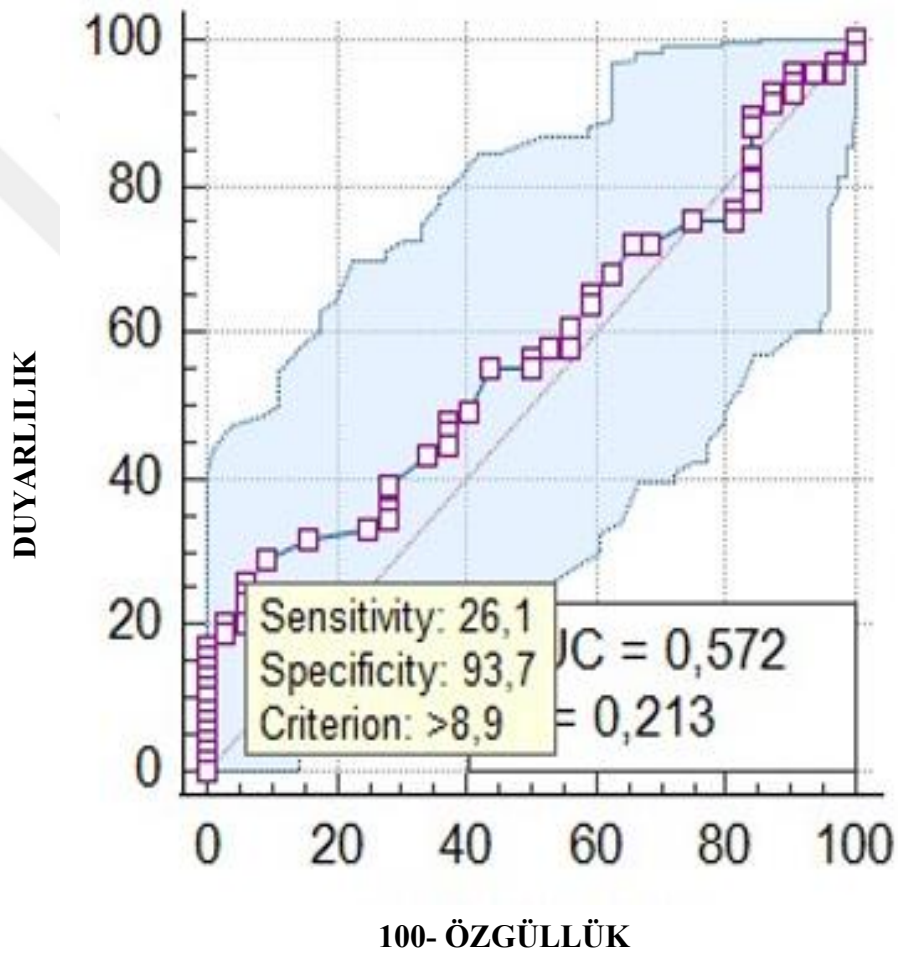
Şekil 41. Grup 4’ te FSH’ nın yaşla anlamsız doğrusal değişimi ($p=0,5$)

4.4.12. FSH için anlamlı eşik değer belirlenmesi

FSH için eşik değer AİK (Alıcı İşletim Karakteristiği-ROC Analiz)

Analizi kullanılarak belirlendi.

FSH' nin grup 1 hasta için **anlamsız** eşik değeri **>8,9** olarak saptandı ($p=0,2$). Belirlenen **8,9** üzerindeki değerlerde **duyarlılığı %26,1** ve **özgüllüğü %93,7** olarak elde edildi (*Tablo 26, Şekil 42*).



Şekil 42. Grup 1' de FSH eşik değerinin anlamsız analizi ($p=0,2$)

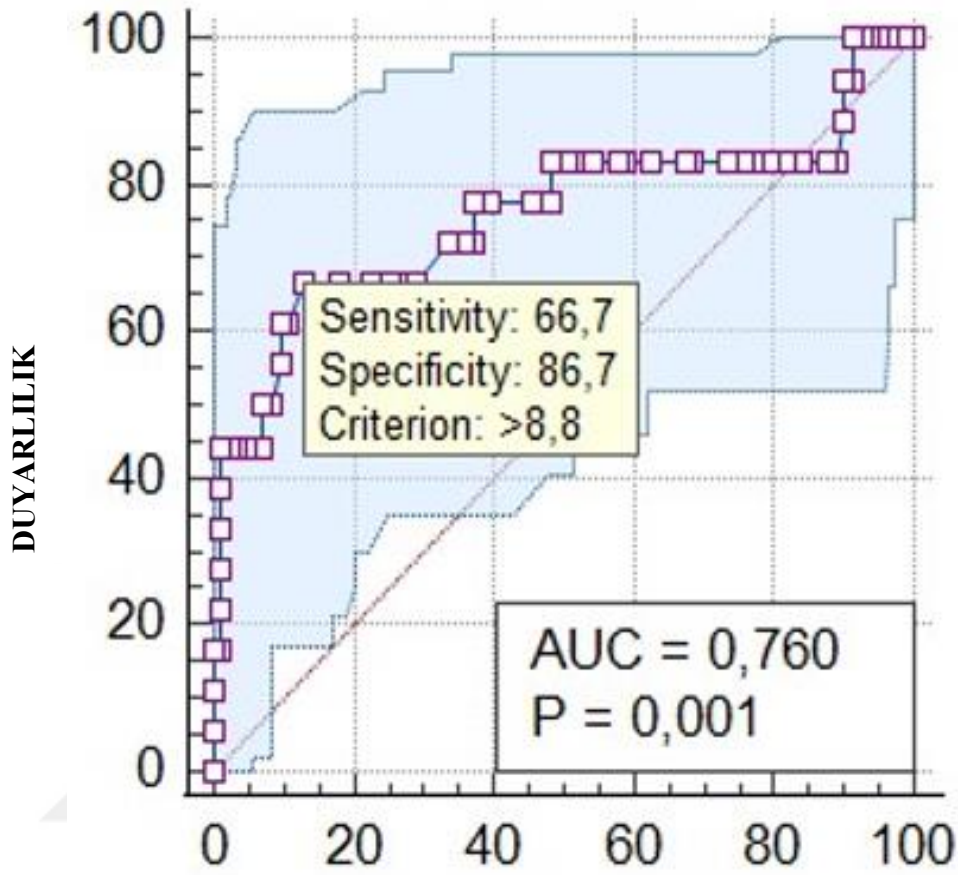
Tablo 26. Grup 1’ de FSH için belirlenen anlamsız eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik yüzdesi ($p=0,2$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p Değeri	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
FSH	>8,9	0,57	0,05	0,2	0,47	0,67	26,1	93,7

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

FSH için kontrol grubu olan grup 2’ de (sperm parametreleri normal erkeklerin normal eşlerinde) aynı analiz yapıldığında eşik değeri ≤ 8.9 olup; EAA, standart hata, p değeri, alt ve üst limit aynı çıkıp **duyarlılığı %93,7** ve **özüllüğü %26,1** olarak birbirinin tersi şeklinde bulundu.

Grup 3’ te FSH için **anlamli** eşik değeri **>8,8** olarak belirlendi ($p=0,001$). Yani DOR’ u öngörebilecek istatistiksel anlamli ideal değer 8,8 üzeri olarak belirlendi. Bu değerde **duyarlılığı %67** ve **özüllüğü %87** olarak elde edildi (*Tablo 26, Şekil 43*).



100-ÖZGÜLLÜK

Şekil 43. Grup 3' te FSH eşik değerinin anlamlı analizi ($p=0,001$)

Tablo 27. Grup 3' te FSH için belirlenen **anlamlı** eşik değeri, EAA değeri, duyarlılık, seçicilik yüzdesi ($p=0,001$)

Test Sonucu	Eşik Değer	EAA	Std. Hata	p	Aseptomatik 95% GA		Duyarlılık	Özgüllük
					Alt Limit	Üst Limit		
FSH	>8,8	0,76	0,08	0,001	0,66	0,84	67	87

EAA: Eğri Altında Kalan Alan - AUC: Area under the curve;
Güven Aralığı GA - CI: Confidence interval.

Grup 4 (DOR tanılı kadınların normal over rezervine sahip kontrolleri) için benzer analiz yapıldığında FSH için eşik değeri ≤ 8.8 ve EAA, standart hata, p

değeri, alt ve üst limit aynı çıkıp **duyarlılığı %87** ve **özellüğü %67** olarak birbirinin tersi şekilde saptandı.

4.4.13. LH düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin LH ortalaması sırası ile **5,03±2,05 SD mIU/ml** ve **6,7±4,2 SD mIU/ml** olarak grup 1' de, grup 2' den %24,7 anlamlı az saptandı ($p=0,04$).

Grup 3 ve grup 4' te LH ortalaması sırasıyla **4,4±1,6 SD mIU/ml** ve **5,8±3,2 SD mIU/ml** olarak grup 3' te, grup 4' ten %24,1 anlamsız az ama % 7' den eğimli izlendi ($p=0,07$).

4.4.14. Prolaktin düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin prolaktin ortalaması sırasıyla **18,5±9,4 SD ng/ml** ve **18,01±8,2 SD ng/ml** olarak benzer saptandı ($p=0,7$).

Grup 3 ve grup 4' te prolaktin ortalaması sırasıyla **22,5±9,7 SD ng/ml** ve **17,5±8,6 SD ng/ml** olarak grup 3' te grup 4' ten %28,6 anlamlı fazladır ($p=0,03$).

4.4.15. Estradiol düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin E2 ortalaması sırasıyla **46,9±51,4 SD pg/ml** ve **40,7±12,5 SD pg/ml** olarak grup 1' de, grup 2' den %15,2 anlamsız fazladır ($p=0,5$).

Grup 3 ve grup 4' te E2 ortalaması sırasıyla **49,07±33,7 SD pg/ml** ve **44,03±45 SD pg/ml** olarak grup 3' te grup 4' ten %11,5 anlamsız fazladır ($p=0,6$).

4.4.16. Progesteron düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de progesteron ortalaması sırasıyla **0,46±0,25 SD ng/ml** ve **0,5±0,3 SD ng/ml** olarak birbirlerine benzer bulundu ($p=0,4$).

Grup 3 ve grup 4' te progesteron ortalaması sırasıyla **0,49±0,25 SD ng/ml** ve **0,47±0,28 SD ng/ml** olarak birbirlerine benzer bulundu ($p=0,7$).

4.4.17. Total testosteron düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de total testoteron ortalaması sırasıyla **1,8±4,8 SD ng/dl** ve **1,3±4,7 SD ng/dl** olarak birbirlerine benzer izlendi($p=0,5$).

Grup 3 ve grup 4' te total testosteron ortalaması sırasıyla **2,6±6,5 SD ng/dl** ve **1,5±4,4 SD ng/dl** olarak grup 3' te grup 4' ten %73 anlamsız fazladır ($p=0,3$).

4.4.18. Serbest testosteron düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de serbest testoteron ortalaması sırasıyla **2,09±1,9 SD ng/dL** ve **1,6±0,6 SD ng/dl** olarak grup 1' de grup 2' den %30,6 anlamsız fazladır ($p=0,17$).

Grup 3 ve grup 4' te serbest testosteron ortalaması sırasıyla **1,9±0,7 SD pg/mL** ve **1,9±1,7 SD pg/ml** olarak birbirlerine benzer izlendi ($p=0,9$).

4.4.19. Tiroid fonksiyon testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de TSH ortalaması sırasıyla **2,6±1,3 SD µIU/ml** ve **2,4±1,06 SD µIU/ml** olarak birbirlerine benzer saptandı ($p=0,4$).

Grup 3 ve grup 4' te TSH ortalaması sırasıyla **2,3±1,08 SD µIU/ml** ve **2,6±1,3 SD µIU/ml** olarak birbirlerine benzer saptandı ($p=0,4$).

Grup 1 ve grup 2' de serbest T₄ ortalaması sırasıyla **0,95±0,21 SD ng/dl** ve **0,97±0,16 SD ng/dl** olarak birbirlerine benzer izlendi ($p=0,7$).

Grup 3 ve grup 4' te serbest T₄ ortalaması sırasıyla **0,93±0,19 ng/dl** ve **0,96±0,2 ng/dl** olarak birbirlerine benzer izlendi ($p=0,4$).

Tablo 28. Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan hormon değerlerinin karşılaştırılması

Hormon Analizleri	Grup 1 (N=69)	Grup 2 (N=32)	Grup 3 (N=18)	Grup 4 (N=83)	p değeri
AMH (ng/ml)	2,7±2,5	3,7±2	1,2±2,2	3,4±2,2	$p^1=0,05$ $p^2=0,001$
FSH (mIU/ml)	8,5±4	7,3±1,3	11,5±6,2	7,4±1,6	$p^1=0,03$ $p^2=0,001$
LH (mIU/ml)	5,03±2,05	6,7±4,2	4,4±1,6	5,8±3,2	$p^1=0,04$ $p^2=0,07$
Prolaktin (ng/ml)	18,5±9,4	18,01±8,2	22,5±9,7	17,5±8,6	$p^1=0,7$ $p^2=0,03$
Estradiol (pg/ml)	46,9±51,4	40,7±12,5	49,07±33,7	44,03±45	$p^1=0,5$ $p^2=0,6$
Progesteron (ng/ml)	0,46±0,25	0,5±0,3	0,49±0,25	0,47±0,28	$p^1=0,4$ $p^2=0,7$
Total Testosteron (ng/dl)	1,8±4,8	1,3±4,7	2,6±6,5	1,5±4,4	$p^1=0,5$ $p^2=0,3$
Serbest Testosteron (pg/ml)	2,09±1,9	1,6±0,6	1,9±0,7	1,9±1,7	$p^1=0,17$ $p^2=0,9$
TSH (µIU/ml)	2,6±1,3	2,4±1,06	2,3±1,08	2,6±1,3	$p^1=0,4$ $p^2=0,4$
Serbest T4 (ng/dl)	0,95±0,21	0,97±0,16	0,93±0,19	0,96±0,2	$p^1=0,7$ $p^2=0,4$

Bağımsız gruplarda student t testi ve veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtilmiştir. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

p^1 değeri; grup 1 ve grup 2' nin karşılaştırılması

p^2 değeri ; grup 3 ve grup 4' ün karşılaştırılması

4.4.20. IVF deneme sayısının gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' ye ait ortalama deneme sayısı sırasıyla **1,9±1,3 SD** ve **1,5±0,9 SD** olarak birbirine benzer bulundu ($p=0,15$).

Grup 3 ve grup 4' e ait ortalama deneme sayısı sırasıyla **2,1±1,8 SD** ve **1,7±1,08 SD** idi. Grup 3' ün deneme sayısı ortalaması, grup 4' ten %23 anlamsız fazladır ($p=0,3$).

4.4.21. Stimölasyon süresinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' ye ait KOH süresi ortalaması sırasıyla **10,03±2,09 SD** gün ve **10,2±2,1 SD** gün olarak benzer sürede olduğu saptandı ($p=0,6$).

Grup 3 ve grup 4' e ait KOH süresi ortalaması sırasıyla **10,06±3,01 SD** gün ve **10,1±1,8 SD** gün olarak benzer sürede olduğu saptandı ($p=0,9$).

4.4.22. Bazal antral folikül sayısının (AFS) karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin AFS ortalaması sırasıyla **11,01±6,2 SD** adet ve **12,2±3,8 SD** adet olarak benzer sayıda olduğu saptandı ($p=0,2$).

Grup 3 ve grup 4' ün AFS ortalaması sırasıyla **4,9±2,9 SD** ve **12,8±5,05 SD** olarak grup 3' te grup 4' ün 1/3'ü kadar anlamlı azdır ($p=0,001$).

4.4.23. Kullanılan toplam gonadotropin dozunun karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' kullanılan toplam gonadotropin doz ortalaması sırasıyla **3177,3±4399,1 SD IU** ve **2220,3±624,3 SD IU** olarak şiddetli oligospermili erkek eşlerinde anlamsız % 43,1 fazladır ($p=0,2$).

Grup 3 ve grup 4' te kullanılan toplam gonadotropin doz ortalaması sırasıyla **2750±1269 SD IU** ve **2901±4013 SD IU** olarak benzer doz kullanıldığı saptandı ($p=0,5$).

4.4.24. Kullanılan toplam FSH dozunun karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de kullanılan toplam FSH doz ortalaması sırasıyla **1858,3 $\pm$ 2859 SD IU** ve **1406 $\pm$ 526,1 SD IU** olarak grup 1' de grup 2 ortalamasından anlamsız % 32,2 fazladır ($p=0,5$).

Grup 3 ve 4' te kullanılan FSH doz ortalaması sırasıyla **1408,3 $\pm$ 789,2 SD IU** ve **1781,4 $\pm$ 2604,4 SD IU** olarak kullanılan FSH dozu grup 3' te %21 anlamsız azdır ($p=0,5$).

4.4.25. Kullanılan toplam hMG dozunun karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' de kullanılan hMG doz ortalaması sırasıyla **895,6 $\pm$ 486,4 SD IU** ve **795,6 $\pm$ 405 SD IU** olarak grup 1' de % 12,6 anlamsız fazla doz kullanıldığı saptandı ($p=0,3$).

Grup 3 ve grup 4' te kullanılan toplam hMG doz ortalaması sırasıyla **1133,3 $\pm$ 599,6 SD IU** ve **805,5 $\pm$ 408,6 SD IU** olarak kullanılan hMG dozunun grup 3' te %40,6 anlamlı fazla olduğu saptandı ($p=0,03$).

Tablo 29. IVF deneme sayısı, stimülasyon süresi, AFS, toplam gonadotropin dozu, toplam FSH dozu, toplam hMG dozunun gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	<i>p değeri</i>
IVF Deneme Sayısı Ort±Ss	1,9±1,3	1,5±0,9	2,1±1,8	1,7±1,08	$p^1=0,15$ $p^2=0,3$
Stimülasyon Süresi Ort±Ss	10,03±2,09	10,2±2,1	10,06±3,01	10,1±1,8	$p^1=0,6$ $p^2=0,9$
AFS Ort±Ss	11,01±6,2	12,2±3,8	4,9±2,9	12,8±5,05	$p^1=0,2$ $p^2=0,001$
Toplam Gonadotropin Dozu Ort±Ss	3177,3±4399,1	2220,3±624,3	2750±1269	2901±4013	$p^1=0,2$ $p^2=0,5$
Toplam FSH Dozu Ort±Ss	1858,3±2859	1406±526,1	1408,3±789,2	1781,4±2604,4	$p^1=0,5$ $p^2=0,5$
Toplam hMG Dozu Ort±Ss	895,6±486,4	795,6±405	1133,3±599,6	805,5±408,6	$p^1=0,3$ $p^2=0,03$

Bağımsız gruplarda student t testi kullanıldı.ve veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

p^1 değeri; grup 1 ve grup 2' nin karşılaştırılması

p^2 değeri ; grup 3 ve grup 4' ün karşılaştırılması

4.4.26. Trigger günü ortalama endometrium kalınlıklarının karşılaştırılması

Grup 1 ve Grup 2' de TVUSG ile trigger gününde bakılan ortalama endometrium kalınlığı sırasıyla **9,8±2,3 SD** mm ve **9,6±2,1 SD** mm olarak birbirine benzer olduğu saptandı ($p=0,5$).

Grup 3 ve grup 4' te TVUSG ile trigger gününde bakılan ortalama endometrium kalınlığı sırasıyla **9,3±2 SD** mm ve **9,8±2,3 SD** mm olarak birbirine benzer olduğu saptandı ($p=0,3$).

4.4.27. Trigger günü E2 ortalamalarının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin trigger günü E2 ortalamaları sırasıyla **2482,2 $\pm$ 2106,5 SD pg/ml** ve **2792 $\pm$ 1795 SD pg/ml** olarak grup 2' de %29,9 anlamsız fazladır ($p=0,4$).

Grup 3 ve grup 4' te trigger günü bakılan E2 ortalamaları sırasıyla **1104,2 $\pm$ 913 SD pg/ml** ve **2900,3 $\pm$ 2042 SD pg/ml** olarak grup 3' te %29,9 anlamlı düşüktür ($p=0,001$).

4.4.28. Trigger günü progesteron ortalamalarının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin trigger gününde bakılan progesteron ortalaması sırasıyla **0,9 $\pm$ 0,7 SD ng/ml** ve **0,95 $\pm$ 0,84 SD ng/ml** olarak birbirine benzer saptandı ($p=0,7$).

Grup 3 ve grup 4' ün trigger gününde bakılan progesteron ortalaması sırasıyla **0,68 $\pm$ 0,4 SD ng/ml** ve **0,97 $\pm$ 0,7 SD ng/ml** olarak grup 3' te %29,9 anlamsız daha az saptandı ($p=0,1$).

4.4.29. Trigger günü LH ortalamalarının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin trigger gününde bakılan LH ortalamaları sırasıyla **3,01 $\pm$ 3,06 SD mIU/ml** ve **4,6 $\pm$ 5,08 SD mIU/ml** olarak grup 1' de %34,5 anlamsız daha düşük saptandı ($p=0,1$).

Grup 3 ve grup 4' te trigger gününde bakılan LH ortalaması sırasıyla **4,9±3,9 SD mIU/ml** ve **3,2±3,8 SD mIU/ml** olarak grup 3' te %53,1 anlamsız fazla saptandı ($p=0,09$).

Tablo 30. Trigger günü endometrium kalınlığı, E2, progesteron ve LH düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Trigger Gününde Bakılan Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	<i>p değeri</i>
Endometrium Kalınlığı Ort±Ss	9,8±2,3	9,6±2,1	9,3±2	9,8±2,3	$p^1=0,5$ $p^2=0,3$
Estradiol Ort±Ss	2482,2±2106,5	2792±1795	1104,2±913	2900,3±2042	$p^1=0,4$ $p^2=0,001$
Progesteron Ort±Ss	0,9±0,7	0,95±0,84	0,68±0,4	0,97±0,7	$p^1=0,7$ $p^2=0,1$
LH Ort±Ss	3,01±3,06	4,6±5,08	4,9±3,9	3,2±3,8	$p^1=0,1$ $p^2=0,09$

Bağımsız gruplarda student t testi kullanıldı. Veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi

p^1 değeri; grup 1 ve grup 2' nin karşılaştırılması

p^2 değeri ; grup 3 ve grup 4' ün karşılaştırılması

4.4.30. OPU' da toplanan oosit ortalamasının gruplar arasında karşılaştırılması

Grup1 ve grup 2' de toplanan oosit ortalaması sırasıyla **6,1±6,2 SD** adet ve **8,3±3,6 SD** adet olarak şiddetli oligospermili erkek eşlerinde %26,5 anlamlı az saptandı ($p=0,03$).

Grup 3 ve grup 4' te toplanan oosit ortalaması sırasıyla **2,6±2,5 SD** adet ve **7,7±5,6 SD** adet olarak DOR tanımlı kadınlarda %66,2 anlamlı az saptandı ($p=0,001$).

4.4.31. M2 oosit ortalamasının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin M2 oosit ortalamaları sırasıyla $5,6 \pm 5,5$ SD adet ve $7,2 \pm 3,2$ SD adet olarak grup 1' de % 22,2 anlamsız daha az saptandı ($p=0,13$).

Grup 3 ve grup 4' ün M2 oosit ortalamaları sırasıyla $2,4 \pm 2,3$ SD adet ve 7 ± 5 SD adet olarak grup 1' de % 22,2 anlamlı daha az saptandı ($p=0,001$).

4.4.32. 2 PN oosit ortalamasının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin 2 PN oosit ortalamaları sırasıyla $4,5 \pm 5$ SD adet ve $6,3 \pm 3$ SD adet olarak grup 1' de % 22,2 anlamsız az ama %5 'ten eğilim saptandı ($p=0,05$).

Grup 3 ve grup 4' ün 2 PN oosit ortalamaları sırasıyla $1,8 \pm 2$ SD adet ve $5,7 \pm 4,7$ SD adet olarak grup 3' te % 69 anlamlı az saptandı ($p=0,001$).

4.4.33. Gruplar arasında klivaj ortalamasının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin klivaj ortalamaları sırasıyla $4,3 \pm 4,8$ SD ve $6,2 \pm 3,1$ SD olarak grup 1' de % 30,6 anlamlı az saptandı ($p=0,04$).

Grup 3 ve grup 4' ün klivaj ortalamaları sırasıyla $1,8 \pm 2$ SD ve $5,5 \pm 4,5$ SD olarak grup 3' te % 67,3 anlamlı az saptandı ($p=0,001$).

4.4.34. Gruplar arasında transfer edilen embriyo sayısının karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin transfer edilen embriyo sayısı sırasıyla $1,2 \pm 1$ SD adet ve $1,3 \pm 0,7$ SD adet olarak birbirlerine benzer saptandı ($p=0,5$).

Grup 3 ve grup 4' ün transfer edilen embriyo sayıları sırasıyla $0,8 \pm 0,7$ SD adet ve $1,4 \pm 1$ SD olarak grup 3' te %43 anlamlı az saptandı ($p=0,01$).

4.4.35. Gruplar arasında dondurulmuş embriyo sayısı karşılaştırılması

Grup 1 ve grup 2' nin dondurulmuş embriyo sayılarının ortalaması sırasıyla $2,4 \pm 3,1$ SD adet ve 3 ± 2 SD adet olarak birbirlerine benzer saptandı ($p=0,3$).

Grup 3 ve grup 4' ün dondurulmuş embriyo sayılarının ortalaması sırasıyla $0,6 \pm 1,2$ SD adet ve $3 \pm 2,9$ SD adet olarak grup 3' te %80 anlamlı az saptandı ($p=0,01$).

Tablo 31. Toplanan oosit sayısı, M2 oosit sayısı, 2 PN sayısı, klivaj sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve dondurulmuş embriyo sayısının gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	<i>p</i> değeri
Toplanan oosit sayısı Ort±Ss	6,1±6,2	8,3±3,6	2,6±2,5	7,7±5,6	$p^1=0,03$ $p^2=0,001$
M2 Oosit Sayısı Ort±Ss	5,6±5,5	7,2±3,2	2,4±2,3	7±5	$p^1=0,13$ $p^2=0,001$
2 PN Oosit Sayısı Ort±Ss	4,5±5	6,3±3	1,8±2	5,7±4,7	$p^1=0,05$ $p^2=0,001$
Klivaj Sayısı Ort±Ss	4,3±4,8	6,2±3,1	1,8±2	5,5±4,5	$p^1=0,04$ $p^2=0,001$
Transfer Edilen Emriyo Sayısı Ort±Ss	1,2±1	1,3±0,7	0,8±0,7	1,4±1	$p^1=0,5$ $p^2=0,01$
Dondurulmuş Embriyo Sayısı Ort±Ss	2,4±3,1	3±2	0,6±1,2	3±2,9	$p^1=0,3$ $p^2=0,01$

Bağımsız gruplarda student t testi kullanıldı. Veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

p^1 değeri; grup 1 ve grup 2' nin karşılaştırılması

p^2 değeri ; grup 3 ve grup 4' ün karşılaştırılması

4.4.36. Gebelik sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

IVF-ET tedavisi sonucunda β -hCG pozitifliği saptanan 40 (%39,6) hastanın 7 tanesinin (%6,9) gebeliği sonradan abortus ile sonuçlandığı saptandı. Diğer β -hCG pozitifliği saptanan hastalardan 7'sinde (%6,9) klinik gebelik oluşmamış olup kimyasal gebelik kabul edildi. Grup 1 (şiddetli oligospermili erkek eşleri) ve grup 2 (normal erkeklerin normal eşleri) karşılaştırıldığında; hastaların 39 tanesi (%38,6) grup 1' de, 19 tanesi (%18,8) grup 2' de olmak üzere toplam 58' inde (%57,4) ise β -hCG negatif olarak izlendi. Grup 3' de 14 hastada (%13,8), grup 4' te ise 44 hastada (%43,5) klinik gebelik olmadığı saptandı. Grup 3' te 2 hastada (%1,9), grup 4' te ise 27 hastada (% 26,7) klinik gebelik olduğu saptandı.

Grup 1 ve grup 2’ de bulunan hastaların gebelik sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık izlenmedi ($X^2=0,03$, $p=0,8$).

Grup 3 ve Grup 4’ de bulunan hastaların gebelik sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlılık izlenmedi ancak %7’ den eğilim saptandı (*fisher’in kesin olasılık testi* $p=0,07$).

Tablo 32. Gruplar arasında gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 ^a	Grup 2 ^a	Grup 3 ^b	Grup 4 ^b
Klinik Gebelik Var	19 (%27,5)	10 (%31,3)	2 (%11,1)	27 (32,5)
Klinik Gebelik Yok	39 (%56,5)	19 (%59,4)	14 (%77,8)	44 (%53)
Biyokimyasal Gebelik	5 (%7,2)	2 (%6,3)	1 (%5,6)	6 (%7,2)
Abortus	6 (%8,7)	1 (%3,1)	1 (%5,6)	6 (%7,2)
Toplam	69	32	18	83

Veriler oran ile belirtildi. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grup 1: TESE de sperm bulunan ve/veya şiddetli oligospermili erkek eşleri

Grup 2: Normal erkeklerin normal eşleri

Grup 3: DOR tanılı kadınlar

Grup 4: Over rezerv testleri normal olan kadınlar

a: Grup 1 ve 2 arasındaki ki-kare analizi ($p=0,8$)

Abortus ve biyokimyasal gebelik, klinik gebeliğe eklenirse ($p=0,8$)

b: Grup 3 ve 4 arasındaki Fisher’ in kesin olasılık testi ($p=0,07$)

Abortus ve biyokimyasal gebelik klinik gebeliğe eklenirse-Fisher’ in kesin olasılık testi ($p=0,06$)

Grup 1 ve Grup 2 eve canlı doğum götürme açısından karşılaştırıldığında fark izlenmedi ($X^2=0,74$, $p=0,4$).

Grup 3 ve Grup 4’ de bulunan hastalar eve canlı doğum götürme açısından karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı (**Fisher’ in kesin olasılık testi** $p=0,14$).

Tablo 33. Gruplar arasında eve canlı doğum götürme oranının karşılaştırılması

	Grup 1 ^a	Grup 2 ^a	Grup 3 ^b	Grup 4 ^b
Doğum Yapmış	16 (% 23,2)	10 (% 31,3)	2 (%11,1)	24 (%28,9)
Doğum Yapmamış	53 (%76,8)	22 (%68,8)	16 (% 88,9)	59 (%71,1)
Toplam	69	32	18	83

p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Grup 1: TESE de sperm bulunan ve/veya şiddetli oligospermili erkek eşleri

Grup 2: Normal erkeklerin normal eşleri

Grup 3: DOR tanılı kadınlar

Grup 4: Over rezerv testleri normal olan kadınlar

a: Grup 1 ve 2 arası analiz- ki kare testi p=0.4

b: Grup 3 ve 4 arası analiz -Fisher'in kesin olasılık testi (p=0.14)

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasının çıkış noktası olan gözlemsel olarak özellikle azospermili erkek eşlerinde olan DOR sıklığını farklı açılardan ele alma fikridir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda şiddetli erkek faktörlü çiftlerde kadının rolü araştırılmamış olsa da bizim çalışmamızda da ortaya konduğu üzere şiddetli oligospermili erkek eşlerinde AMH düşüklüğü, FSH yüksekliği, düşük oosit toplama oranları ile birçok açıdan normal kadınlara nazaran DOR oranının fazla olduğu saptandı. Spermden ve erkekten bağımsız düşük olduğunu gözlemledik. Ancak çalışmamızın örneklemesinde kontrol grubu olarak normal erkek ve normal kadınlar (açıklanamayan infertilite) alındığı için bu grupta DOR tanılı hasta bulunmamaktadır. Dolayısıyla 2x2 tablosu oluşturulacak bir başlangıç mukayesesi yapılamadı. Eş seçiminde azospermili erkeğin kendine uygun bir adaya yani kendisine benzeyene istemsizce yöneldiğini ve yönelimde feromonların rolü olabileceğini varsaydık.

Evlenmek için ileri erkek faktörlü erkeğin DOR' lu kadını seçmesi veya DOR' lu kadının ileri erkek faktörlü bir erkekle evlenmesi

“Doğada bu çiftlerin birbirini bulması tesadüfi mi yoksa birtakım kimyasal etkileşimler neticesinde mi gerçekleşmektedir?” sorusuna yanıt aradık. Azospermili ya da şiddetli oligospermili erkeklerin, kendilerine benzer üreme kapasitesinde olan kadınları seçme eğiliminde olabileceğini düşündük. Burada özellikle hayvan çalışmalarında kanıtlanmış olan feromon mekanizmasının rol

alabileceği akla yatkın görünmektedir. 2005 yılında Martins ve arkadaşlarının 18-35 yaş arası 82 kişi üzerinde yaptığı çalışmada, organizma davranışını veya fizyolojisini etkileyen kimyasal sinyaller olan feromonların, bireylerin partner seçiminde hatta cinsel yönelimlerinde dahi etkin olduğunu göstermiştir [190]. 2009 yılında Cutler ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ise sentezlenen topikal feromonların karşı cinsler arasında cinsel çekimi ve yakınlaşmayı artırabileceği saptandı [191]. Feromonlar başta olmak üzere eş seçiminin kimyasal doğası özellikle hayvan çalışmalarında daha iyi modellenmiştir. 2021 yılında L.Zweerus ve arkadaşlarının gece güveleri üzerinde yaptığı çalışmada, erkek eş seçiminde dişiler tarafından salgılanan feromonlarının ve erkek güveler tarafından algılanması ile olduğu gösterilmiştir. Burada erkeğin oynadığı rol açıkça ortaya konmasına rağmen, benzer şekilde dişi güvelerinde erkek seçiminde feromonların rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Erkek kalitesinde farklılık olduğu durumlarda dişilerin eş seçimi yaptığı kanıtlanmıştır. Yani daha yüksek doğurganlığı temsil eden daha iri böceklere yöneldikleri tespit edilmiştir. Ancak kanıtlanmış bir gerçeklik var ki, doğada dişilerin erkekler gibi partner seçiminde feromonları kullanmadığı aksine birden fazla erkeği cezbedebilecek çağrıda bulundukları, cinsiyet içi erkek rekabeti oluşturdıkları kanıtlanmıştır [192]. Henüz insanların sosyoseksüel etkileşimleri tam olarak ortaya konmamış olsa da feromonların bu konuda önemli olduğu, insan davranışlarını ve üreme fizyolojisini etkileme potansiyelleri olduğu bilinmektedir.

Bizim hipotezimize paralel olarak kadınların erkeğe olan duyarlılığı, erkek kökenli feromonlar tarafından modüle edilmektedir. Erkek aksesuar bezlerinin

salgıları dişilerde yeniden çiftleşme içğüdüsünü azaltan sikloprolilprolin içerir. Erkek feromonları bu sayede yumurtlamayı uyarırken, dişilerin başka erkeklere olan ilgilerini de azalttıkları literatürde hem hayvan hem de insan çalışmaları ile yerini almaktadır[193].

Evlendikten sonra erkeğın fertilitesi olmadığı için cinsel ilişki ile fertil uyarıcıların gönderilememesi ve kadında DOR' a gidiş

Tüm canlıların doğada tek amacı üremektir. Bu noktada en önemli unsur olan erkek ve dişi bireylere ait; oositi döllemek için sperm sağlamak seminal sıvının en önemli görevi ancak önem arz ettiğı tek fonksiyon değildir. Yapılan çalışmalarda seminal sıvıya ait faktörlerin dişi üreme sisteminin fonksiyonlarını ve dişi davranışlarını etkilediğini ortaya koymaktadır. Seminal sıvıyı ise prostat, seminal vezikül ve epididime ait olan salgılar oluşturmaktadır. Hayvan çalışmalarında da özellikle dişilerin seminal plazmaya maruz kalmaması durumunda doğurganlıklarının ve hatta fetal gelişimin dahi tehlikeye girdiğı düşünülmektedir [194]. Seminal sıvıdaki sitokinler kadını etkilediğı gibi erkekte de sperm kalitesinde azalmaya ve fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir. Bu durum henüz kanıtlanmadı ancak spermden gelen yahut erkek yardımcı üreme bezlerinde eksik olan bir faktör neticesinde dişi üreme sisteminde yeterli indükleyici etkiyi yapmayıp kadını ya subfertil ya da infertil yapmakta olduğunu varsaydık. Ancak bu durumun kanıtlanabilmesi için daha kapsamlı ve multidisipliner çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Azospermili erkek ile doğada birtakım kimyasal mekanizmalar yoluyla evlenen normal over rezervli kadında nasıl olurda sonraki süreçte over rezervinde azalma meydana gelebilir? sorusuna cevaben semende bulunan olası bir faktörün fertilitayı agreve ettiğini ve her sağlıklı erkek ve kadının bu faktör sayesinde üreme fonksiyonlarını devam ettirdiklerini düşündük. Erkeğin semeninde bu sinyalin eksik olması neticesinde doğada kullanılmayan organların işlevsiz kalması ilkesine bağlı olarak erkekten gelmeyen sinyal neticesinde kadın fertilitesinde bozulma ve zamanla over rezervinde azalma olacağı hipotezini ürettik. Gilott ve arkadaşlarının 2002’ de yaptıkları çalışmada biyoaktif moleküllerden zengin olan erkek aksesuar bezlerine ait salgının dişi üreme sistemi üzerine geniş etkileri olduğu gösterilmiş. Koitus ile aktarılan biyoaktif moleküller sayesinde kadın cinsel ilişkiden sonra bir süre için yeniden çiftleşmeye isteksiz hale gelir, spermilerin depolanmasını ve ovumu döllemesini sağlarken oosit sayısı ve gelişiminde artışı sağlar ve ovulasyonu modüle ettiği kanıtlanmıştır [195].

Kliniğimize başvuran ve çalışmamızda yer alan erkeklerin yaş dağılımına bakıldığında grupların yaş ortalaması benzer bulundu. Kadınların yaş ortalaması ise DOR tanılı kadınların daha yaşlı olduğu ve AMH düzeylerinin belirgin düşük olduğu gözlemlendi. Literatürde ise kadın doğurganlığının 30’ lu yaşlarda başlayan ve 40’ lı yaşlarda belirgin hale gelen azalması kanıtlanmıştır [196]. Bu hali ile çalışmamızda yer alan kadın özellikleri literatür ile benzerlik göstermektedir.

Literatüre bakıldığında; IVF hastalarında $AFC \leq 5$ ve doğru test kullanıldığında $AMH \leq 1,18$ ng/ml ise DOR tanısı konulabileceği bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerdir [197].

TESE yapılan azospermili erkekte $FSH < 10$ mIU/ml ise % 84, 10-20 mIU/ml ise % 75 oranında sperm elde edildiğini bildiren çalışmalar mevcut. Bu bilgilerin bizim çalışmamız ile korele olduğu izlendi [198].

6. SONUÇLAR

Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. Şiddetli oligospermili erkek EŞLERİNİN AMH ortalaması ($2,3 \pm 2.2$ SD ng/ml), normal erkeklerin normal eşlerinin ortalamasından ($3,7 \pm 2$ SD ng/ml) % 38 anlamlı daha az saptandı ($p=0,02$).

2. AMH' nin azospermi tanısı için anlamlı eşik değeri $\leq 4,58$ mIU/ml saptandı ($p=0,02$). 4,58 ve altındaki değerlerde duyarlılığı (hasta olanlar arasında hasta olanı tespit etme oranı) %52,3 ve özgüllüğü (hastalığı olmayanlar arasında sağlam olanı teşhis etme) %75 belirlendi (PPD- %57,5).

3. Azospermili ve şiddetli oligospermili erkekler grubu (birleşik hasta grubu)' nda AMH için anlamlı eşik değeri $\leq 3,81$ ng/ml olarak belirlendi. 3,81 altındaki değerlerde duyarlılığı %40,6 ve özgüllüğü %81,2 olarak belirlendi ($p=0,02$). Yani AMH ölçümü 3,81 ve altında ise %81,2 olasılıkla anlamlı olarak hasta azospermili veya şiddetli oligospermili çıkacaktır (*Pozitif Prediktif Değer, PPV*).

4. Azospermili erkeklerin FSH ortalaması ($15,1 \pm 11,8$ SD mIU/ml), normal erkeklerin ortalamasından ($3,6 \pm 1,5$ SD mIU/ml) 5 kat fazladır ($p=0,001$).

5. Azosepermili erkeklerin FSH ortalaması, şiddetli oligospermili erkeklerin ortalamasının ($7,08 \pm 5,9$ SD mIU/ml) 2 katıdır ($p=0,001$).

6. Birleşik hasta grubu (azospermili+şiddetli oligospermili erkekler) FSH ortalaması $(12,2 \pm 10,7$ SD mIU/ml), normal erkeklerin ortalamasının 4 katıdır ($p=0,001$).

7. Tüm erkeklerin FSH ortalaması, $9,5 \pm 9,8$ SD ng/ml' den yıllar içinde artmaktadır ($p=0,01$). FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,95 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,758 birim değişir ($B= 0,505, \beta= 0,253$). Bu model tüm erkeklerde FSH-yaş ilişkisini %7 ($R^2=0,07$) düşük düzeyde açıklar.

8. Şiddetli oligospermili erkeklerin FSH ortalaması $7,08 \pm 5,9$ SD mIU/ml' den yıllar içinde artmaktadır ($p=0,04$). Yani FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,36 birim veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,851 birim değişir ($B= 0,447, \beta= 0,211$). Bu model şiddetli oligospermili erkeklerde FSH-yaş ilişkisini %16 ($R^2=0,16$) düzeyinde açıklar (En iyi oranımızla).

9. Birleşik hasta grubunda (azospermili+şiddetli oligospermili erkekler) FSH ortalama $3,6 \pm 1,5$ SD mIU/ml' den yıllar içinde artarak dağılmaktadır ($p=0,04$). Azospermili veya şiddetli oligospermili erkeklerde FSH 1 birim değişirse ise yaş 1,9 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,743 birim değişmektedir ($B= 0,530, \beta= 0,243$). Azospermili veya şiddetli oligospermili erkek bireylerde FSH-yaş ilişkisini %6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıkladığı saptandı.

10. Normal erkeklerin FSH ortalaması $3,6 \pm 1,5$ SD mIU/ml' den yıllar içinde artarak dağılmaktadır ($p=0,02$). FSH 1 birim değişirse ise yaş 2,19 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,527 birim değişir ($B= 0,130, \beta=$

0,397). Model semen parametreleri normal olan bireyde FSH-yaş ilişkisini %16 ($R^2=0,16$) düzeyinde açıklar. Şiddetli oligospermili erkeklerdeki ile benzer oran.

11. FSH' nın azospermi tanısı için: anlamlı eşik değeri $> 5,59 \text{ mIU/ml}$ belirlendi ($p=0,001$). 5,59 ve üzerindeki değerlerde duyarlılığı (hasta olanlar arasında hasta olanı tespit etme oranı) %81,8 ve özgüllüğü (hastalığı olmayanlar arasında sağlam olanı teşhis etme) % 96,9 belirlendi. Bu test AMH dan daha anlamlı, özgül ve duyarlıdır.

12. Şiddetli oligospermi tanısı koyabilecek anlamlı FSH eşik değeri olarak $> 5,59 \text{ mIU/ml}$ belirlendi ($p=0,001$). 5,59 ve üzerindeki değerlerde duyarlılığı (hasta olanlar arasında hasta olanı tespit etme oranı) %48 ve özgüllüğü (hastalığı olmayanlar arasında sağlam olanı teşhis etme) %96,9 belirlendi. AMH için bu grup bilgileri anlamsızdır.

13. FSH' nın Azospermi veya Şiddetli Oligospermi (Birleşik) hasta grubunun tanısı için; anlamlı eşik değeri $> 5,59 \text{ mIU/ml}$ belirlendi ($p=0,001$). 5,59 ve üzerindeki değerlerde duyarlılığı %69,6 ve özgüllüğü %96,9 belirlendi. Bu test AMH dan daha anlamlı, özgül ve duyarlıdır.

Erkek infertilitesinde FSH, AMH' dan daha duyarlı ve özgüldür.

14. Azospermili erkeklerin LH ortalaması ($5,4 \pm 3,3 \text{ SD mIU/ml}$), normal erkelerin ortalamasından ($2,9 \pm 1,3 \text{ SD mIU/ml}$) 1,8 kat fazladır ($p=0,001$).

15. Şiddetli oligospermili erkeklerin LH ortalaması ($4,2 \pm 1,9$ SD mIU/ml), normal erkeklerin ortalamasından 1,4 kat fazladır ($p=0,001$).

16. Birleşik hasta grubunda (azospermili+şiddetli oligospermili erkek grubu) LH ortalaması ($4,9 \pm 2,9$ SD mIU/ml), normal erkelerden 1,7 kat fazladır ($p=0,001$).

17. Azospermili erkeklerin prolaktin ortalaması ($11,5 \pm 5,3$ SD ng/ml), normal erkeklerin ortalamasından ($9,4 \pm 3,8$ SD ng/ml) %22,3 fazladır ($p=0,04$).

18. AMH $\leq 4,58$ değerinin altında kaldığı zaman anlamlı olarak azospermiyi predikte edebilirken ($p=0,02$), AMH $\leq 2,04$ olduğunda, TESE' de sperm bulabilme olasılığını anlamsız ($p=0,4$) olarak %100 özgüllükte tanımlayabilmektedir.

19. TESE yapılan bir erkekte eğer FSH' nın 14,27 ve altında olması halinde anlamlı olarak TESE' de sperm çıkabilecek erkeği predikte edebileceği bulundu ($p=0,004$, özgüllüğü % 75). FSH' nın (%73), AMH (% 21.6)' ya nazaran FSH daha duyarlı olduğu saptandı.

TESE' de sperm bulmada FSH, AMH' dan daha duyarlı ve özgüldür.

20. TESE' de sperm çıktıktan sonra IVF yapılarak multifoliküler kontrollü hiperstimulasyon ve IVF / ICSI erkek faktörünü o siklus için tedavi ederek erkek

faktorü olmayan IVF hastaları ile benzer parametereler ve eve çocuk götürme ($p=0,14$) ve gebelik oranları ($p=0,2$) izlenmektedir.

21. Şiddetli oligospermili erkek EŞLERİNİN ortalama infertilite süresi ($3,9\pm 3,5$ SD yıl), normal erkeklerin normal EŞLERİNİN ortalama süresinden ($2,8\pm 1,9$ SD yıl) %39 daha uzundur ($p=0,04$).

22. DOR tanılı kadınların AMH ortalaması ($1,2\pm 2,2$ SD ng/ml), over rezervi normal olan kadınların ortalamasına ($3,4\pm 2,2$ SD ng/ml) nazaran %64,7 azdır ($p=0,001$).

23. Tüm kadınlarda AMH ortalama $3,03\pm 2,4$ SD ng/ml' den yıllar içinde anlamlı azalır ($p=0,02$). Yani AMH 1 birim değişirse ise yaş 3,9 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,335 birim değişir ($B=-0,105$, $\beta=-0,230$). Bu model ile kadında yaşa bağlı AMH değişimi %5 ($R^2=0,05$) düzeyinde açıklamaktadır.

24. Over rezervi normal olan kadınlarda AMH ortalama $3,4\pm 2,2$ SD ng/ml 'den yıllar içinde anlamlı azalmaktadır ($p=0,03$). Modele göre AMH 1 birim değişirse ise yaş 3,74 birim değişmekte veya yaş 1 birim değişirse AMH 0,344 birim değişmektedir ($B=-0,105$, $\beta=-0,239$). Over rezervi normal ancak başka nedenle IVF tedavisi alan kadınlarda AMH-yaş ilişkisini %6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıklamaktadır.

25. Şiddetli oligospermili erkek EŞLERİ için anlamlı AMH eşik değeri $\leq 1,6$ ng/ml olarak saptandı ($p=0,001$). 1,6 ve altındaki değerlerde duyarlılığı %43,5 ve özgüllüğü %96,9 belirlendi.

26. DOR tanılı kadınlarda AMH için anlamlı eşik değeri $\leq 1,28$ ng/ml olarak saptandı ($p=0,001$). 1,28 ve altı olan değerlerde bir kadının DOR tanısı alma olasılığı %89 duyarlılık ve %93 özgüllükle tanımlamaktadır.

27. Şiddetli oligospermili erkek EŞLERİNİN FSH ortalaması ($8,5 \pm 4$ SD mIU/ml), normal erkeklerin normal eşlerinin ortalaması ($7,3 \pm 1,3$ SD mIU/ml)' dan %16,4 fazladır ($p=0,03$).

28. DOR tanılı kadınların FSH ortalaması ($11,5 \pm 6,2$ SD mIU/ml), over rezervi normal ancak başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması ($7,4 \pm 1,6$ SD mIU/ml)' ndan % 55,4 fazladır ($p=0,01$).

AMH, FSH' dan daha anlamlıdır.

29. Şiddetli oligospermili erkek EŞLERİNİN FSH ortalama $8,5 \pm 4$ SD mIU/ml' den yıllar içinde anlamlı artarak dağılır ($p=0,04$). Şiddetli oligospermili erkeklerin eşlerinde FSH 1 birim değişirse yaş 3,35 birim değişir veya yaş 1 birim değişirse FSH 0,433 birim değişir ($B= 0,192, \beta= 0,241$). Bu model şiddetli oligospermililerin eşlerinde FSH yaşa bağlı değişimini %6 ($R^2=0,06$) düzeyinde açıklamaktadır.

30. DOR tanılı kadınlarda FSH için anlamlı eşik değeri $>8,8$ olarak belirlendi ($p=0,001$). Yani DOR' u öngörebilecek istatistiksel anlamlı ideal değer 8,8 üzeri olarak belirlendi. Bu değerde duyarlılığı %67 ve özgüllüğü %87 olarak elde edildi.

AMH, FSH' dan daha anlamlı, özgül ve duyarlıdır.

Erkeklerde FSH daha belirleyici iken, onların eşlerinde kısmen AMH daha belirleyicidir.

31. Şiddetli oligospermili erkek eşlerinin LH ortalaması ($5,03 \pm 2,05$ SD mIU/ml), normal erkeklerin normal eşlerinin ortalaması ($6,7 \pm 4,2$ SD mIU/ml)' ndan %24,7 az bulundu ($p=0,04$).

32. DOR tanılı kadınların AFS ortalaması ($4,9 \pm 2,9$ SD), over rezervi normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması ($12,8 \pm 5,05$ SD)' nin 1/3' ü kadardır ($p=0,001$).

33. DOR tanılı kadınlarda kullanılan toplam hMG doz ortalaması ($1133,3 \pm 599,6$ SD IU), over rezervi normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınlarda kullanılan ortalama hMG dozu ($805,5 \pm 408,6$ SD IU)' ndan %40,6 fazladır ($p=0,03$).

34. DOR tanılı kadınların trigger günü bakılan ortalama E2 düzeyleri (1104,2±913 SD pg/ml), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması (2900,3±2042 SD pg/ml)' ndan %29,9 azdır ($p=0,001$).

35. DOR tanılı kadınların toplanan oosit sayısının ortalaması (2,6±2,5 SD adet), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması (7,7±5,6 SD adet)' ndan % 66,2 az saptandı ($p=0,001$).

36. DOR tanılı kadınların M2 oosit sayısının ortalaması (2,4±2,3 SD adet), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması (7±5 SD adet)' ndan %22,2 daha azdır ($p=0,001$).

37. DOR tanılı kadınların 2PN sayılarının ortalaması (1,8 ±2 SD adet), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması (5,7±4,7 SD adet)' ndan %69 daha az saptandı ($p=0,001$).

38. Şiddetli oligospermili erkek EŞLERİNİN klivaj ortalaması (4,3±4,8 SD), normal erkeklerin normal eşlerinin ortalaması(6,2±3,1 SD)' ndan % 30,6 az saptandı ($p=0,04$).

39. DOR tanılı kadınların klivaj ortalaması (1,8±2 SD), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması (5,5±4,5 SD)' ndan % 67,3 daha az saptandı ($p=0,001$).

40. DOR tanılı kadınların transfer edilen embriyo sayısının ortalaması ($0,8 \pm 0,7$ SD adet), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması ($1,4 \pm 1$ SD)' ndan %43 anlamlı az saptandı ($p=0,01$).

41. DOR tanılı kadınların dondurulmuş embriyo sayısının ortalaması ($0,6 \pm 1,2$ SD adet), over rezervleri normal olup başka nedenlerle IVF yapılan kadınların ortalaması ($3 \pm 2,9$ SD adet)' ndan %80 daha az saptandı ($p=0,01$).

Erkeklerin eşlerinin düşük over rezervi olmasına rağmen erkekte sperm bulunabildiği sürece IVF uygulanması ve multi foliküler gelişim erkek infertilitesi için daha iyi performe etmektedir.

DOR grubunda ise berlirgin over yetmezliği artan ilaç miktarında uygun cevap verememekte fakat tüm IVF parametreleri benzer seyretmektedir. Yani azospermili erkek eşleri ve DOR' lar benzer performe etmektedirler.

Erkek ve kadın verilerinin analizlerine ait özet tabloları aşağıda verildi.

Tablo 34. Erkek verilerinin analizi

	Azospemili Erkekler	Şiddetli Oligospemili Erkekler	Birleşik Hasta Grubu (Azospemi+Şiddetli oligospemi)	Kontrol Grubu (Normal Erkekler)	<i>p</i> Değeri
Yaş (yıl±SD)	34,3±4,7	34,3±5,4	34,3±4,9	33,1±4,7	
VKİ (kg/m ² ±SD)	26,5±2,7	27,5±2,7	26,8±2,8	27,6±2,3	p ¹ =0,006
Erkek AMH (ng/ml±SD)	5,3±3,8	5,3±3,8	5,3±3,5	6,5±3,2	p ⁴ =0,08
AMH Eşik Değeri	≤4,58	≤7,24	≤3,81		p ¹ =0,02 p ³ =0,02
Kadın (Eşlerinin) AMH (ng/ml±SD)	2,9±2,6	2,3±2,2	2,7±2,5	3,7±2	p ² =0,02 p ⁴ =0,05
Kadın (Eşlerinin) Yaşı (yıl±SD)	30,8±4,8	30,8±5,1	30,8±4,9	29,9±5,7	
FSH (mIU/ml±SD)	15,1±11,8	7,08±5,9	12,2±10,7	3,6±1,5	p ¹ =0,001 p ³ =0,001 p ⁴ =0,001
FSH Eşik Değeri	>5,59	>5,59	>5,59		p ¹ =0,001 p ² =0,001 p ⁴ =0,001
LH (mIU/ml±SD)	5,4±3,3	4,2±1,9	4,9±2,9	2,9±1,3	p ¹ =0,001 p ² =0,001 p ⁴ =0,001
Prolaktin (ng/ml±SD)	11,5±5,3	9,2±4,3	10,6±5,02	9,4±3,8	p ¹ =0,04 p ³ =0,07
Total Testosteron (ng/dl±SD)	74,2±154,3	50,1±130,2	65,5±145,5	45,2±133	
Serbest Testosteron (pg/ml±SD)	8,5±2,4	7,7±2,4	8,2±2,4	8,8±3,6	

Bağımsız gruplarda student t testi ve veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtildi. Erkeklerde AMH ve FSH için ideal eşik değerleri AİK (ROC Analiz) Analizi ile belirlendi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

p¹: Azospemili erkekler ile kontrol grubunun (grup 2) karşılaştırılması

p²: Şiddetli oligospemili erkekler ile kontrol grubunun (grup 2) karşılaştırılması

p³: Azospemili erkekler ile şiddetli oligospemili erkeklerin karşılaştırılması

p⁴: Birleşik hasta grubu ile kontrol grubunun (grup 2) karşılaştırılması

Tablo 35. TESE sonuçlarının analizi

	TESE (+) Grup (N=37)	TESE (-) Grup (N=12)	TESE-Kontrol Grup (N=52)	<i>p Değeri</i>
AMH (ng/mL±SD)	5,3±4,06	5,4±2,5		
AMH Eşik Değeri	≤2,04			
FSH (mIU/mL±SD)	11,4±8,1	23,6±15,3		p ¹ =0,02
FSH Eşik Değeri	≤14,27			p ¹ =0,004
M2 oosit sayısı	6,4±5,1		6,8±4,7	
2 PN oosit sayısı	5,1±4,4		5,9±4,7	
Klivaj Sayısı	4,8±4		5,8±4,7	
Transfer edilen embriyo sayısı	1,5±1,1		1,2±0,7	
Dondurulmuş embriyo sayısı	2,7±2,7		2,9±2,9	

Bağımsız gruplarda student t testi ve veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtildi. TESE yapılan erkekte AMH ve FSH için ideal eşik değerleri AİK (ROC Analiz) Analizi ile belirlendi. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

TESE yapılan erkekler sperm çıkan (TESE pozitif grup) ve çıkmayan (TESE negatif grup) olarak 2 gruba ayrıldı ve AMH, FSH verilerinin analizi bu gruplar arasında yapıldı.

p¹: TESE (+) ve (-) gruplar arasındaki karşılaştırma

TESE ile IVF sonuçlarına etkisi ise sperm çıkan erkekler (TESE pozitif grup) ve şiddetli oligospermili olup TESE yapılmayanlar ile normal erkeklerin birleştirildiği TESE-kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

p²: TESE (+) grup ve TESE kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

Tablo 36. Kadın verilerinin analizi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	<i>p</i> değeri
Yaş Ort±Ss	30,8±4,8	29,9±5,7	33,3±4,8	29,9±5	$p^2=0.01$
İnfertilite Süresi Ort±Ss	3,9±3,5	2,8±1,9	4,5±2,7	3,3±3,2	$p^1=0.04$
Menstruel Düzen Ort±Ss	29,8±8,3	28,9±3,2	28,1±4	29,8±7,6	
VKİ Ort±Ss	25,6±5,03	24,3±4	25,8±4,7	25±4,7	
Sigara Kullanımı (N%)	8(%7,9)	1(%0,9)	5(%4,9)	4(%3,9)	$p^2=0.05$
Ek Hastalık (N%)	11 (%10,9)	4 (%3,9)	0	15(%14,8)	$p^2=0.001$
Deneme Sayısı Ort±Ss	1,9±1,4	1,5±0,9	2,1±1,8	1,7±1,08	
AMH (ng/mL)	2,7±2,5	3,7±2	1,2±2,2	3,4±2,2	$p^1=0,05$, $p^2=0,001$
FSH (mIU/mL)	8,5±4	7,3±1,3	11,5±6,2	7,4±1,6	$p^1=0,03$ $p^2=0,001$
LH (mIU/mL)	5,03±2,05	6,7±4,2	4,4±1,6	5,8±3,2	$p^1=0,04$ $p^2=0,07$
Prolaktin (ng/mL)	18,5±9,4	18,01±8,2	22,5±9,7	17,5±8,6	$p^2=0,03$
Estradiol (pg/mL)	46,9±51,4	40,7±12,5	49,07±33,7	44,03±45	
Progesteron (ng/mL)	0,46±0,25	0,5±0,3	0,49±0,25	0,47±0,28	
Total Testosteron (ng/dL)	1,8±4,8	1,3±4,7	2,6±6,5	1,5±4,4	
Serbest Testosteron (pg/mL)	2,09±1,9	1,6±0,6	1,9±0,7	1,9±1,7	
TSH (µIU/mL)	2,6±1,3	2,4±1,06	2,3±1,08	2,6±1,3	
Serbest T4 (ng/dL)	0,95±0,21	0,97±0,16	0,93±0,19	0,96±0,2	
IVF Deneme Sayısı Ort±Ss	1,9±1,3	1,5±0,9	2,1±1,8	1,7±1,08	
Stimülasyon Süresi Ort±Ss	10,03±2,09	10,2±2,1	10,06±3,01	10,1±1,8	
AFS Ort±Ss	11,01±6,2	12,2±3,8	4,9±2,9	12,8±5,05	$p^2=0,001$
Toplam Gonadotropin Dozu Ort±Ss	3177,3±4399,1	2220,3±624,3	2750±1269	2901±4013	
Toplam FSH Dozu Ort±Ss	1858,3±2859	1406±526,1	1408,3±789,2	1781,4±2604,4	
Toplam hMG Dozu Ort±Ss	895,6±486,4	795,6±405	1133,3±599,6	805,5±408,6	$p^2=0,03$
Endometrium Kalınlığı Ort±Ss	9,8±2,3	9,6±2,1	9,3±2	9,8±2,3	
Estradiol Ort±Ss	2482,2±2106,5	2792±1795	1104,2±913	2900,3±2042	$p^2=0,001$
Progesteron Ort±Ss	0,9±0,7	0,95±0,84	0,68±0,4	0,97±0,7	
LH Ort±Ss	3,01±3,06	4,6±5,08	4,9±3,9	3,2±3,8	
Toplanan oosit sayısı Ort±Ss	6,1±6,2	8,3±3,6	2,6±2,5	7,7±5,6	$p^1=0,03$ $p^2=0,001$
M2 Oosit Sayısı Ort±Ss	5,6±5,5	7,2±3,2	2,4±2,3	7±5	$p^2=0,001$
2 PN Oosit Sayısı Ort±Ss	4,5±5	6,3±3	1,8±2	5,7±4,7	$p^1=0,05$ $p^2=0,001$
Klivaj Sayısı Ort±Ss	4,3±4,8	6,2±3,1	1,8±2	5,5±4,5	$p^1=0,04$ $p^2=0,001$
Transfer Edilen Emriyo Sayısı Ort±Ss	1,2±1	1,3±0,7	0,8±0,7	1,4±1	$p^2=0,01$
Dondurulmuş Embriyo Sayısı Ort±Ss	2,4±3,1	3±2	0,6±1,2	3±2,9	$p^2=0,01$

Bağımsız gruplarda student t testi kullanıldı.ve veriler ortalama ± SD ve mean olarak belirtildi.
 $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Grup 1: TESE de sperm bulunan ve/veya şiddetli oligospermili erkek eşleri

Grup 2: Normal erkeklerin normal eşleri

Grup 3: DOR tanılı kadınlar

Grup 4: Over rezerv testleri normal olan kadınlar

p^1 değeri; grup 1 ve grup 2' nin karşılaştırılması

p^2 değeri ; grup 3 ve grup 4' ün karşılaştırılması

7. KAYNAKLAR

1. Carson, S.A. and A.N. Kallen, *Diagnosis and management of infertility: a review*. Jama, 2021. **326**(1): p. 65-76.
2. Hugues, E., et al., *Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhea*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **2**.
3. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, *Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends*. Fertility and sterility, 1991. **56**(2): p. 192-193.
4. Chandra, A. and W.D. Mosher, *The demography of infertility and the use of medical care for infertility*. Infertil Reprod Med Clin North Am, 1994. **5**(2): p. 283-96.
5. Wasilewski, T., et al., *Biochemistry of infertility*. Clinica Chimica Acta, 2020. **508**: p. 185-190.
6. Scott Jr, R.T. and G.E. Hofmann, *Prognostic assessment of ovarian reserve*. Fertility and sterility, 1995. **63**(1): p. 1-11.
7. Oktem, O. and K. Oktay, *The ovary: anatomy and function throughout human life*. Annals of the New York academy of sciences, 2008. **1127**(1): p. 1-9.
8. Durlinger, A., J. Visser, and A. Themmen, *Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone*. Reproduction, 2002.
9. Benderradji, H., et al., *Defining reference ranges for serum anti-Müllerian hormone on a large cohort of normozoospermic adult men highlights new potential physiological functions of AMH on FSH secretion and sperm*

- motility*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022. **107**(7): p. 1878-1887.
10. Guzick, D.S., et al., *Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(19): p. 1388-1393.
 11. Sullivan, R., G. Frenette, and J. Girouard, *Epididymosomes are involved in the acquisition of new sperm proteins during epididymal transit*. Asian journal of andrology, 2007. **9**(4): p. 483-491.
 12. Schwarzer, J.U., et al., *Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms*. Urologia Internationalis, 2003. **70**(2): p. 119-123.
 13. Clement, P., *Anatomy and Histology of the Ovary, Chapter 15, Diseases of the Peritoneum, Chapter 17, Seidman JD, Russel P, Kurman RJ: Surface Epithelial Tumours of the Ovary, Chapter 18*. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed. Kurman RJ, Springer, 2002 5th ed.: 649-675, 729-791, 791, 2002. **905**.
 14. Marlene M. Corton, J.O.L.D., *Chapter 1, Surgical Anatomy of the Female Pelvis*, in *Te Linde's Operative Gynecology*, L.V.L. Victoria L.Handa, Editor. 2020, Twelfth Edition. p. 24-79.
 15. Ross, M., *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology/HM Ross*. Wojciech Pawlina, 2011: p. 874.

16. Kousta, E., A. Papathanasiou, and N. Skordis, *Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46, XX individuals*. Hormones, 2010. **9**: p. 218-231.
17. Eric P. Widmaier, H.R., Kevin T. Strang, *Chapter 17, Section C*, in *Van Der's Human Physiology The Mechanism, Eleventh Edition* 2008. p. 615-647.
18. Jensen, C.E., et al., *Prospective study of hormonal and semen profiles in marathon runners*. Fertility and sterility, 1995. **64**(6): p. 1189-1196.
19. Bannister, L. and M. Dyson, *Reproductive organs of the male*. Gray's Anatomy, 1995: p. 1848-1861.
20. Hai, Y., et al. *The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis*. in *Seminars in cell & developmental biology*. 2014. Elsevier.
21. Samplaski, M.K., et al., *New generation of diagnostic tests for infertility: review of specialized semen tests*. International Journal of Urology, 2010. **17**(10): p. 839-847.
22. Turek, P., *Erkek infertilitesi*. Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: p. 678-712.
23. Işık, A. and K. Vicdan, *İn Vitro Fertilizasyon Uygulamalarında Laboratuvar*. Çağdaş Medikal, Ankara, 1999.
24. Bras, M., et al., *IVF lab Laboratory aspects of in-vitro fertilization*. NV Oregon, 1996.
25. Delilbaşı, L., B. Balaban, and B. Ayaş, *Gametler (sperm/oosit) fertilizasyon ve embriyoner gelişim*. Serano yayınları, 2000. **1**.

26. Bostofte, E., et al., *Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the Cox regression model*. Fertility and sterility, 1990. **54**(6): p. 1100-1106.
27. McLachlan, R.I., *The endocrine control of spermatogenesis*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **14**(3): p. 345-362.
28. Liu, P.Y. and D.J. Handelsman, *The present and future state of hormonal treatment for male infertility*. Human reproduction update, 2003. **9**(1): p. 9-23.
29. Ross MH, K.G., Pawlina W. , *Histology: A Text and Atlas, 4th edn*, ed. Lippincott and P. Williams-Wilkins. 2003. 689-96.
30. SPRATT, D.I., et al., *The spectrum of abnormal patterns of gonadotropin releasing hormone secretion in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: clinical and laboratory correlations*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **64**(2): p. 283-291.
31. Walter F. Boron, E.L.B., *The male reproductive system*, in *medical physiology: a cellular and molecular approach*, S. Elsevier, Editor. 2012. p. 1128-1146.
32. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. Fertility and sterility, 2008. **90**(5): p. S60.
33. Cramer, D.W., A.M. Walker, and I. Schiff, *Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy*. Fertility and Sterility, 1979. **32**(1): p. 80-86.

34. Te Velde, E.R., R. Eijkemans, and H. Habbema, *Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction*. The Lancet, 2000. **355**(9219): p. 1928-1929.
35. Zinaman, M.J., et al., *Estimates of human fertility and pregnancy loss*. Fertility and sterility, 1996. **65**(3): p. 503-509.
36. Howards, S.S., *Treatment of male infertility*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(5): p. 312-317.
37. Dunson, D.B., D.D. Baird, and B. Colombo, *Increased infertility with age in men and women*. Obstetrics & Gynecology, 2004. **103**(1): p. 51-56.
38. Emanuele, M.A., F. Wezeman, and N.V. Emanuele, *Alcohol's effects on female reproductive function*. Alcohol Research & Health, 2002. **26**(4): p. 274.
39. Chen, T.-H., et al., *Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic*. Human reproduction, 2004. **19**(10): p. 2313-2318.
40. Domar, A., *Infertility and the mind/body connection*. FEMALE PATIENT-PRACTICAL OB GYN MEDICINE THEN OB GYN EDITION-, 2005. **30**(7): p. 24.
41. Boivin, J. and L. Schmidt, *Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later*. Fertility and sterility, 2005. **83**(6): p. 1745-1752.
42. WHO, *Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility*. Int J Androl, 1987. **7**(suppl): p. 1-53.

43. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **181**(4): p. 952-957.
44. Cooper, T.G., et al., *World Health Organization reference values for human semen characteristics*. Human reproduction update, 2010. **16**(3): p. 231-245.
45. M., Ç., *Erkek infertilitesinde tanı*. TUYK Ders Notları Kitabı, ed. A.Ü. Ofset. 2007. 292-6.
46. Sigman M, J.P., *Erkek infertilitesi*. Campbell Urology, ed. E.D.V. Alan BR, Alan JW. 2005, Güneş Kitabevi. 1475-531.
47. L., E., *Erkek infertilitesinde tanı yöntemleri*, ed. T.D.N. Kitabı. 2008.
48. Günalp S, A.E., Yücel A (eds), *WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi*. Ankara 2002.
49. Yaman S, M.Y., Anafarta K, Bedük Y. , *Erkek İnfertilitesi*, ed. A. Üroloji. 1990.
50. Organization, W.H., *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-servical mucus interaction*, ed. C.U.P.F. Edition and 1-50.
51. Schill, W.-B., E. Töpfer-Petersen, and E. Heissler, *The sperm acrosome: functional and clinical aspects*. Human Reproduction, 1988. **3**(2): p. 139-145.
52. Jarow, J.P., *Transrectal ultrasonography of infertile men*. Fertility and sterility, 1993. **60**(6): p. 1035-1039.
53. Kişnişçi, H., et al., *Erkeğe bağlı infertilite, Androloji*. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş. Vol. 1287. 1996.

54. Aydos, K., *Subfertil erkeğin değerlendirilmesi*. İç: Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman Ö, Usta MF, Kendrici M, editörler. Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi: Türk Androloji Derneği, 2004: p. 161-74.
55. Sokol, R.Z. *Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2009. © Thieme Medical Publishers.
56. CHANDLEY, A.C., *The chromosomal basis of human infertility*. British Medical Bulletin, 1979. **35**(2): p. 181-186.
57. De Braekeleer, M. and T.-N. Dao, *Cytogenetic studies in male infertility*. Human reproduction, 1991. **6**(2): p. 245-250.
58. İnfertilitesi, B.İ.E., *Bozkırlı İ (eds), Yeni Üroloji*. Türk hava kurumu basımevi, Ankara, 1999: p. 583-602.
59. Aydos, S., *Erkek infertilitesi ve genetik*. Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Erkek İnfertilitesi Özel Sayısı, 2008. **1**(1): p. 34-40.
60. Adashi EY, H.P., *Infertility*, in *Novac Gynecology (12th ed) Williams & Wilkins Baltimore B.J. Olive DL, Editor*. 1998. p. 918-25.
61. John E. Hall, P., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY, THIRTEENTH EDITION, ed. Elsevier. 2016.
62. Unuane, D., et al., *Endocrine disorders & female infertility*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **25**(6): p. 861-873.
63. Soules, M.R., *Prevention of infertility*. Fertility and sterility, 1988. **49**(4): p. 582-584.

64. Malcolm, C.E. and D.C. Cumming, *Does anovulation exist in eumenorrheic women?* Obstetrics & Gynecology, 2003. **102**(2): p. 317-318.
65. Coulam, C.B., S.C. Adamson, and J.F. Annegers, *Incidence of premature ovarian failure.* Obstetrics & Gynecology, 1986. **67**(4): p. 604-606.
66. Speroff L, G.N.H.K.R.G., *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility (7nd ed) Lippincolt Williams Wilkins.* 2007.
67. Rossmanith, W.G., *Ultradian and circadian patterns in luteinizing hormone secretion during reproductive life in women.* Human Reproduction, 1993. **8**(suppl_2): p. 77-83.
68. WHO, *Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentrations of plasma estradiol-17b, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. I. Probit analysis.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1980. **138**: p. 383-390.
69. Hoff, J.D., M.E. Quigley, and S.S. Yen, *Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **57**(4): p. 792-796.
70. Miller, P.B. and M.R. Soules, *The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women.* Obstetrics & Gynecology, 1996. **87**(1): p. 13-17.
71. Martinez, A., et al., *Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results.* Gynecological Endocrinology, 1994. **8**(1): p. 1-5.

72. Guida, M., et al., *Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program*. Fertility and sterility, 1999. **72**(5): p. 900-904.
73. Bauman, J.E., *Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection*. Fertility and sterility, 1981. **36**(6): p. 729-733.
74. ABRAHAM, G.E., G.B. MAROULIS, and J.R. MARSHALL, *Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone*. Obstetrics & Gynecology, 1974. **44**(4): p. 522-525.
75. Wathen, N., et al., *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): p. 7-9.
76. Balasch, J., et al., *The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility*. Human Reproduction, 1992. **7**(7): p. 973-977.
77. Filicori, M., J.P. Butler, and W. Crowley, *Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion*. The Journal of clinical investigation, 1984. **73**(6): p. 1638-1647.
78. Jordan, J., et al., *Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use*. Fertility and sterility, 1994. **62**(1): p. 54-62.
79. Berek, J.S., *Novak's Gynecology 13th Edition* L.W. & and Wilkins, Editors. 2004.
80. Murray, M.J., et al., *A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women*. Fertility and sterility, 2004. **81**(5): p. 1333-1343.

81. Kerin, J., et al., *Morphological and functional relations of Graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1981. **88**(2): p. 81-90.
82. Wallach, E.E. and E. Katz, *The luteinized unruptured follicle other ovulatory dysfunctions*. Fertility and sterility, 1988. **50**(6): p. 839-850.
83. Krynicki, E., et al., *Comparison of hysterosalpingography with laparoscopy and chromopertubation*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 1996. **3**(4, Supplement): p. S22-3.
84. Strandell, A., et al., *Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial*. Human reproduction, 2001. **16**(11): p. 2403-2410.
85. Johnson, N., et al., *Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(1).
86. Pritts, E.A., *Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence*. Obstetrical & gynecological survey, 2001. **56**(8): p. 483-491.
87. Homer, H.A., T.-C. Li, and I.D. Cooke, *The septate uterus: a review of management and reproductive outcome*. Fertility and sterility, 2000. **73**(1): p. 1-14.
88. Richards, P., P. Richards, and A. Tiltman, *The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility*. Human reproduction update, 1998. **4**(5): p. 520-525.

89. Vercellini, P., et al., *Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review*. Human reproduction (Oxford, England), 1998. **13**(4): p. 873-879.
90. R., B., *Female infertility*, in *Reproductive Endocrinology*, B.R. Strause J, Editor. 2004: Pennsylvania: Saunders. p. 633–68.
91. Shalev, J., et al., *Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility*. Fertility and sterility, 2000. **73**(2): p. 412-417.
92. Kim, M.R., et al., *High frequency of endometrial polyps in endometriosis*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2003. **10**(1): p. 46-48.
93. Ismajovich, B., et al., *Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome)*. The Journal of reproductive medicine, 1985. **30**(10): p. 769-772.
94. Steures, P., et al., *Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial*. Fertility and sterility, 2007. **88**(6): p. 1692-1696.
95. Jette, N.T. and R.H. Glass, *Prognostic value of the postcoital test*. Fertility and Sterility, 1972. **23**(1): p. 29-32.
96. Chrétien, F.C., *Involvement of the glycoproteic meshwork of cervical mucus in the mechanism of sperm orientation*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 2003. **82**(5): p. 449-461.

97. Katz, D., D. Slade, and S. Nakajima, *Analysis of pre-ovulatory changes in cervical mucus hydration and sperm penetrability*. Advances in Contraception, 1997. **13**: p. 143-151.
98. Katz, D.F., *Human cervical mucus: research update*. American journal of obstetrics and gynecology, 1991. **165**(6): p. 1984-1986.
99. Clementini, E., et al., *Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques*. Human Reproduction, 2005. **20**(2): p. 437-442.
100. Fishel, S., et al., *Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception?* Human Reproduction, 2000. **15**(6): p. 1278-1283.
101. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Endometriosis and infertility*. Fertility and sterility, 2004. **82**: p. 40-45.
102. Simpson, J.L., et al., *Heritable aspects of endometriosis: I. Genetic studies*. American journal of obstetrics and gynecology, 1980. **137**(3): p. 327-331.
103. Giudice, L. and L. Kao, *Endometriosis Lancet*. 2004; 364: 1789–99. CrossRef-PubMed-Web of Science® Times Cited, 2004. **1364**.
104. NAPLES, J.D., R.E. BATT, and H. SADIGH, *Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 1981. **57**(4): p. 509-512.
105. Olive, D., R. Franklin, and L. Gratkins, *The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study*. The Journal of Reproductive Medicine, 1982. **27**(6): p. 333-338.

106. Wheeler, J.M., B.M. Johnston, and L.R. Malinak, *The relationship of endometriosis to spontaneous abortion*. Fertility and Sterility, 1985. **44**(2): p. 89-93.
107. Melmed, S., et al., *Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(2): p. 273-288.
108. Krassas, G., K. Poppe, and D. Glinoe, *Thyroid function and human reproductive health*. Endocrine reviews, 2010. **31**(5): p. 702-755.
109. Joshi, J., et al., *Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre*. Journal of postgraduate medicine, 1993. **39**(3): p. 137.
110. Forti, G. and C. Krausz, *Evaluation and treatment of the infertile couple*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(12): p. 4177-4188.
111. Maheshwari, A., P. Fowler, and S. Bhattacharya, *Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely?* Human Reproduction, 2006. **21**(11): p. 2729-2735.
112. Leidy, L.E., L.R. Godfrey, and M.R. Sutherland, *Is follicular atresia biphasic?* Fertility and Sterility, 1998. **70**(5): p. 851-859.
113. Timothy Rowe, F., FRCOG, *Fertility and woman's age*. The Journal of Reproductive Medicine. **Volume 2006**: p. 51:206-215.
114. Toner, J.P., et al., *Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age*. Fertility and sterility, 1991. **55**(4): p. 784-791.

115. Scott Jr, R.T., et al., *Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 1990. **54**(2): p. 297-302.
116. Barroso, G., et al., *High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome*. J Assist Reprod Genet, 2001. **18**(9): p. 499-505.
117. Mukherjee, T., et al., *An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation*. Fertil Steril, 1996. **65**(3): p. 588-93.
118. Smotrich, D.B., et al., *Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome*. Fertility and sterility, 1995. **64**(6): p. 1136-1140.
119. Licciardi, F.L., H.-C. Liu, and Z. Rosenwaks, *Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 1995. **64**(5): p. 991-994.
120. Kwee, J., et al., *Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study*. Human Reproduction, 2003. **18**(7): p. 1422-1427.
121. Speroff L, F.M.A., *Infertilite*, in *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite* G.S. Erk. A, Editor. 2007, Güneş Tıp Kitabevi. p. 84, 171, 213, 236, 1013, 1014, 1026, 1142, 1143, 1075, 1097, 1133. / 1215-1257.

122. Broekmans, F., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Human reproduction update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
123. Kahraman, S. and K. Yakın, *Ovulasyon indüksiyonu*. 2000: Organan İlaçları AŞ.
124. van Rooij, I.A., et al., *Anti-müleriyan hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition*. Menopause, 2004. **11**(6 Part 1 of 2): p. 601-606.
125. Lambalk, C., et al., *Assessment of ovarian reserve: ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve*. Human Reproduction, 2004. **19**(5): p. 1055-1059.
126. Yanushpolsky, E.H., et al., *Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age*. Fertility and sterility, 2003. **80**(1): p. 111-115.
127. Tanbo, T., et al., *Follicle-stimulating hormone as a prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal gonadotrophin-stimulated cycles for in-vitro fertilization*. Hum Reprod, 1989. **4**(6): p. 647-50.
128. Ranieri, D.M., et al., *Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 β -estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve*. Fertility and sterility, 1998. **70**(2): p. 227-233.
129. Fanchin, R., et al., *Endocrinology: exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for*

- detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. Human Reproduction, 1994. 9(9): p. 1607-1611.*
130. Cohen-Haguenauer, O., et al., *Mapping of the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenetic and Genome Research, 1987. 44(1): p. 2-6.*
 131. Knight, P.G. and C. Glister, *TGF- β superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction, 2006. 132(2): p. 191-206.*
 132. Cate, R., et al., *Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell, 1986. 45(5): p. 685-698.*
 133. La Marca, A., et al., *Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Human reproduction update, 2010. 16(2): p. 113-130.*
 134. di Clemente, N., et al., *Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. Molecular Endocrinology, 1994. 8(8): p. 1006-1020.*
 135. Kevenaar, M.E., et al., *A functional anti-mullerian hormone gene polymorphism is associated with follicle number and androgen levels in polycystic ovary syndrome patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. 93(4): p. 1310-1316.*
 136. Teixeira, J., S. Maheswaran, and P.K. Donahoe, *Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and*

- possible therapeutic applications*. Endocrine Reviews, 2001. **22**(5): p. 657-674.
137. Picon, R., *Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müleryan ducts in the rat*. Archives d'Anatomie Microscopique et de Morphologie Expérimentale, 1969. **58**(1): p. 1-19.
 138. Rey, R.A. and R.P. Grinspon, *Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **25**(2): p. 221-238.
 139. Rey, R., et al., *AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation*. Molecular and cellular endocrinology, 2003. **211**(1-2): p. 21-31.
 140. Bergadá, I., et al., *Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-Müllerian hormone in normal newborn males during the first month of life*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 4092-4098.
 141. Van Rooij, I., et al., *Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Human reproduction, 2002. **17**(12): p. 3065-3071.
 142. Gruijters, M.J., et al., *Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function*. Molecular and cellular endocrinology, 2003. **211**(1-2): p. 85-90.
 143. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary*. Endocrinology, 2002. **143**(3): p. 1076-1084.

144. Stubbs, S.A., et al., *Anti-mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(10): p. 5536-5543.
145. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary*. Endocrinology, 2001. **142**(11): p. 4891-4899.
146. Hudson, P.L., et al., *An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1990. **70**(1): p. 16-22.
147. JOSSO, N., et al., *An enzyme linked immunoassay for anti-Müleryan hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1990. **70**(1): p. 23-27.
148. Broekmans, F.J., et al., *Anti-Müleryan hormone and ovarian dysfunction*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2008. **19**(9): p. 340-347.
149. van Rooij, I.A., et al., *Serum antimüleryan hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study*. Fertility and sterility, 2005. **83**(4): p. 979-987.
150. de Vet, A., et al., *Antimüleryan hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging*. Fertility and sterility, 2002. **77**(2): p. 357-362.

151. Ebner, T., et al., *Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles*. Human reproduction, 2006. **21**(8): p. 2022-2026.
152. Nakhuda, G.S., et al., *Elevated serum müleryan-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 2006. **85**(5): p. 1541-1543.
153. Eldar-Geva, T., et al., *Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome*. Human reproduction, 2005. **20**(11): p. 3178-3183.
154. Nakhuda, G.S., et al., *Müllerian inhibiting substance is an accurate marker of ovarian response in women of advanced reproductive age undergoing IVF*. Reproductive biomedicine online, 2007. **14**(4): p. 450-454.
155. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. Fertility and sterility, 2015. **103**(3): p. e9-e17.
156. Jirge, P.R., *Poor ovarian reserve*. Journal of human reproductive sciences, 2016. **9**(2): p. 63.
157. Ferraretti, A., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. Human reproduction, 2011. **26**(7): p. 1616-1624.
158. Leher, P., J.C. Schertz, and D. Ezcurra, *Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human*

- menopausal gonadotrophin: a meta-analysis*. Reprod Biol Endocrinol, 2010. **8**: p. 112.
159. Alviggi, C., et al., *Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review*. Fertil Steril, 2018. **109**(4): p. 644-664.
 160. Haahr, T., S.C. Esteves, and P. Humaidan, *Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update*. Reprod Biol Endocrinol, 2018. **16**(1): p. 20.
 161. Alviggi, C., et al., *Exploiting LH in ovarian stimulation*. Reprod Biomed Online, 2006. **12**(2): p. 221-33.
 162. Haahr, T., et al., *Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 614.
 163. Zegers-Hochschild, F., et al., *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. Fertil Steril, 2017. **108**(3): p. 393-406.
 164. MA, S.L.a.F., *Female infertility*, in *In Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2007. p. 1014-48.
 165. Augood, C., K. Duckitt, and A. Templeton, *Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction (Oxford, England), 1998. **13**(6): p. 1532-1539.
 166. Pritts, E. and A. Atwood, *Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials*. Human Reproduction, 2002. **17**(9): p. 2287-2299.

167. Lanzendorf, S., et al., *Fertilizing potential of acrosome-defective sperm following microsurgical injection into eggs*. Gamete research, 1988. **19**(4): p. 329-337.
168. Tıraş, M. and F. Aybar, *İnvitro fertilizasyon (IVF)-intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) endikasyonları*. Türkiye Klinikleri, J Surg Med Sci, 2006. **2**(5): p. 37-41.
169. Janet Choi, R.A.L., *In Vitro Fertilization*, in *Comprehensive Gynecology*, Elsevier, Editor. 2017.
170. Phelps, J.Y., et al., *Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF*. Fertil Steril, 1998. **69**(6): p. 1015-9.
171. Daya, S., *Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. Cd001299.
172. Pan, H.A., et al., *Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study*. Ultrasound Med Biol, 2002. **28**(4): p. 425-30.
173. Hughes, E.G., et al., *The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Fertil Steril, 1992. **58**(5): p. 888-96.

174. Loutradis, D., et al., *Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection*. Fertil Steril, 1999. **72**(2): p. 240-4.
175. Olivennes, F., et al., *The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(3): p. 279-90.
176. Albano, C., et al., *Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin*. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod, 2000. **15**(3): p. 526-31.
177. Cédric-Durnerin, I., et al., *Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study*. Hum Reprod, 2004. **19**(9): p. 1979-84.
178. Ludwig, M., et al., *Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction*. Arch Gynecol Obstet, 2000. **264**(1): p. 29-32.
179. Ludwig, M., A. Katalinic, and K. Diedrich, *Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2001. **265**(4): p. 175-82.
180. Albano, C., et al., *Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation*. Fertil Steril, 1997. **67**(5): p. 917-22.

181. Group, G.D.-F.S., *A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant.* Human Reproduction, 1998. **13**(11).
182. Fleischer, A.C., et al., *Transvaginal scanning of the endometrium.* Journal of Clinical Ultrasound, 1990. **18**(4): p. 337-349.
183. Forrest, T., et al., *Cyclic endometrial changes: US assessment with histologic correlation.* Radiology, 1988. **167**(1): p. 233-237.
184. Garcia-Velasco, J.A., et al., *Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix).* Human Reproduction, 2001. **16**(12): p. 2533-2539.
185. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin.* Fertility and Sterility, 2008. **89**(4): p. 789-792.
186. Hubayter, Z.R. and S.J. Muasher, *Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers.* Fertility and sterility, 2008. **89**(4): p. 749-758.
187. Aboulghar, M.A., et al., *Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks.* Human reproduction, 2008. **23**(4): p. 857-862.
188. Shapiro, D.B., *An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction.* Fertility and sterility, 2003. **80**: p. S1-S34.

189. Xia, P., *Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality*. Human Reproduction (Oxford, England), 1997. **12**(8): p. 1750-1755.
190. Martins, Y., et al., *Preference for human body odors is influenced by gender and sexual orientation*. Psychological Science, 2005. **16**(9): p. 694-701.
191. Cutler, W. and E. Genovese, *Pheromones, sexual attractiveness and quality of life in menopausal women*. Climacteric, 2002. **5**(2): p. 112-121.
192. Zweerus, N.L., et al., *Experimental evidence for female mate choice in a noctuid moth*. Animal behaviour, 2021. **179**: p. 1-13.
193. Baer, B., et al., *Chemistry of a mating plug in bumblebees*. Journal of Chemical Ecology, 2000. **26**: p. 1869-1875.
194. Robertson, S.A. and D.J. Sharkey, *Seminal fluid and fertility in women*. Fertility and sterility, 2016. **106**(3): p. 511-519.
195. Gillott, C., *Male accessory gland secretions: modulators of female reproductive physiology and behavior*. Annual review of entomology, 2003. **48**(1): p. 163-184.
196. Cruz, J.R. and P.R. Gindoff, *Age and reproduction*. Reproductive Medicine Review, 1999. **7**(1): p. 61-69.
197. Wang, X., et al., *Evaluation of ovarian reserve tests and age in the prediction of poor ovarian response to controlled ovarian stimulation—a real-world data analysis of 89,002 patients*. Frontiers in endocrinology, 2021. **12**: p. 702061.

198. Banerjee, K., B. Singla, and K. Agria, *Correlation of Serum FSH and Rate of Testicular Sperm Retrieval in Non-Obstructive Azoospermia*. Indian J Endocrinol Metab, 2023. **27**(2): p. 167-169.



8.ÖZET

İnfertil Çiftlerde Şiddetli Oligozoospermi ve Düşük Over Rezervi Beraberliğinin Araştırılması

Çalışmamız, şiddetli erkek faktörlü infertilitenin şiddetli kadın faktörüyle birlikte var olabileceği varsayımı üzerine tasarlandı. Bu kapsamda 69' u şiddetli oligospermili, 32' si ise açıklanamayan infertilitesi olan toplam 101 vakayı çalışmaya dahil edildi. Aynı olgular ikince defa kadın infertilitesine göre sınıflandırıldı; 18 (%17,8) kişide DOR ve 83 kişide ise normal over rezervi vardı. Şiddetli erkek faktörlü grupta DOR prevalansı yüksek olduğu için olası açıklama yapabilmek adına daha ileri araştırmalar ve analizler yapmaya karar verdik.

Bu tez çalışması Nisan 2022- 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD – Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezinde IVF tedavisi görmüş , 18-45 yaş arasındaki Kruger Kriterleri'ne göre belirlenmiş şiddetli erkek faktörü olan çiftler hasta grubu olarak, açıklanamayan infertilitesi olan normal çiftler de kontrol grubu olarak ayrılan, prospektif dizaynı, vakalar normal dağılır iken izlenip, retrospektif kohort tipinde analiz edilen epidemiyolojik bir çalışmadır.

ÜYTEM' e başvuran ve kriterlere uygun olan çiftlerde kadının menstrüasyon gününde rutin kanları ve TVUSG değerlendirmesi ile erkeğin aynı gün verdiği semen örneğinin incelenmesine göre erkek infertilitesinin eşlerinin over

rezervi ile ilişkisine, TESE sonuçları ile ilişkisine ve gebelik sonuçları ile ilişkisine bakıldı.

Şiddetli oligospermili erkekler ve normal erkekler benzer yaş, VKİ ve benzer AMH ortalamasına sahip bireylerden oluşmakta idi. Sadece şiddetli oligospermili erkek eşlerinde AMH ortalaması ($2,3 \pm 2,2$ ng/ml), normal erkeklerin normal eşlerinden ($3,7 \pm 2$ ng/ml) % 38 anlamlı az bulundu ($p=0,02$). Erkeklerde AMH'nın yaşla azalması, normallere göre önemli bir değişiklik göstermediği saptandı. Şiddetli erkek faktörlü bireylerde AMH zaten yatay düzemde anlamsız dağılım olarak düşük seyretmekte idi. Azospermili veya şiddetli oligospermili erkekler ile azospermili erkekler birleştiğinde AMH 4.58 değerinin altında %75 spesifik olarak azospermiyi hastalığı tanımlar. Benzer şekilde $\leq 3,81$ ng/ml olduğunda ise birleşik hasta grubunu (azospermi veya şiddetli oligospermi hastalar) %81 spesifikite ile tanımlanabilmektedir.

FSH (%96,9 özgüllük, $p=0,001$), şiddetli oligospermili-alt gruplar erkekleri ve açıklanamayan infertil erkekleri AMH (%75 özgüllük, $p=0,02$)' dan daha etkin bir ölçümdür.

FSH tüm erkeklerde yaşa bağlı anlamlı ($p=0,01$) bir artma gösterirken, AMH'daki azalış anlamsızdır ($p=0,18$). Şiddetli oligospermide yaşla birlikte FSH artışı daha anlamlı iken ($p=0,04$), AMH'da benzer azalma önemsizdir ($p=0,35$).

Azospermili hastalarda FSH, yaştan bağımsız hastalığa bağlı olarak her zaman daha yüksek ve anlamsız dağılımı neticesinde tüm yaşam boyunca

azospermide FSH hep yüksek olup yaşa bağlı artışının kaybolduğu düşünülmektedir ($p=0,12$). Buna karşın şiddetli oligospermili ve azospermili erkek hasta gruplarında yaşa bağlı FSH artışı anlamlı saptandı ($p=0,04$). Semen parametreleri normal olan erkeklerde bunun tersi olarak FSH' da gözlemlenen artış anlamlıdır ($p=0,02$). AMH şiddetli erkek faktörlü hastalarda yaştan bağımsız olarak hep düşük iken, sadece semen parametreleri normal olan erkeklerde istatistik sınırında anlamlı yaşa bağlı değişim göstermektedir ($p=0,07$). Sonuç olarak FSH, erkek faktörlü infertiliteyi tanımlamada ve normal erkekte yaşa bağlı değişiklikleri tanımlamada daha etkili ve anlamlı bir ölçümdür.

AİK (ROC Analiz) analizi yapıldığında, şiddetli oligospermili ve azospermili erkek infertilitesinde FSH, AMH' dan daha anlamlıdır. Buna göre $FSH > 5,59$ ise azospermili erkekleri %77 özgüllükte tanır. Aynı eşik değerde şiddetli oligospermili erkek hastaya %43 özgüllükte tanı koyabilir ($p=0,001$).

$AMH \leq 4,58$ ng/ml ise azospermiyi anlamlı olarak öngörmektedir ($p=0,02$). $AMH \leq 2,04$ ng/ml olduğunda ise sperm bulma olasılığını anlamsız ancak %100 sensitivite ile tanımlayabilir ($p=0,4$). TESE' de $FSH \leq 14,27$ mIU/ml ise sperm bulma ihtimali anlamlı yüksektir ($p=0,004$, %75 özgüllük). Yine FSH (%73), AMH (%21,6)' dan daha duyarlıdır.

TESE' de sperm elde edilen grubun IVF sonuçları ve eve giden canlı doğum oranları TESE yapılmayan grup ile benzer bulundu ($p=0,14$). Şiddetli erkek faktörü infertilitesinde her ne kadar kontrollere nazaran daha az yanıt alınsa da

multifoliküler oosit stimülasyonu ile erkek faktörü ortadan kalkar ve benzer gebelik sonuçları ile eve canlı doğum götürme oranları elde edilir.

Şiddetli oligospermili erkek eşlerinin infertilite süreleri ($3,9 \pm 3,5$ SD yıl), normal erkeklerin normal eşlerinin ortalama süresinden ($2,8 \pm 1,9$ SD yıl) anlamlı daha uzundur ($p=0,04$). Bu durum şiddetli oligospermili erkekler ve eşlerinin tedavide daha geç ilerleme kaydettiklerini düşündürmektedir.

DOR tanılı kadınların yaş ortalaması ($33,3 \pm 4,8$ SD yıl), over rezervi normal olan kadınların ortalamasından ($29,9 \pm 5$ SD yıl) anlamlı yüksektir ($p=0,01$).

DOR' lu kadınlarda AMH' nin yaşla birlikte anlamsız ($p=0,2$) değişmesi, over rezervi düşük olan kişilerin AMH' sınırın küçük yaşlardan itibaren zaten düşük olduğunu ve zamanla değişmediğini düşündürmektedir.

Azospermili ve şiddetli oligospermili erkeklerin eşlerinde normal erkeklerin normal eşleri ile kıyaslandığında AMH değeri, $\leq 1,6$ ng/ml ile tanı koydurucudur ($p=0,001$). Şiddetli erkek faktörlü erkekte etkilenen kadınlar (eşleri) erkek faktöründen etkilenir ve bu duruma bağlı AMH' leri düşme eğiliminde olur.

AİK (ROC analiz) analizi ile DOR' lu kadınlar ile over rezervi normal kadınları ayıran AMH eşik değeri, $\leq 1,28$ ng/ml belirlendi ($p=0,001$).

DOR' lu kadınlarda over kaynaklı yetmezlik olduğu için bu kadınlarda AMH, şiddetli erkek faktörlü erkek eşlerinin AMH' sından daha fazla etkiler.

Her ne kadar şiddetli erkek faktörlü erkek eşleri ve normal erkek eşleri için anlamlı bir FSH eşik değeri üretilemese de ($p=0,2$), DOR ve over rezervi normal olan kadınlar arasında ayırım için %87 spesifite ile $>8,8$ mIU/ml değeri tanısaldır ($p=0,001$).

DOR' lu kadınlarda AMH, FSH' dan daha fazla bilgi vermektedir (AMH %88,9-%92,8' e FSH %66,7-%86,7). AMH uygun eşik değeri ile DOR' lu kadınlar (grup 3) için klinik kullanıma daha uygundur.

DOR' da antral folikül sayısı ($4,9\pm 2,9$ SD) over yetmezliği nedeniyle normal over rezervi olan kadınların antral folikül sayısının ($12,8\pm 5,05$ SD) üçte biri kadardır ($p=0,001$).

Azospermili erkek eşlerinin toplanan oosit sayısı, normal erkek eşlerinin oosit sayısından anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla 6.1 ± 6.2 SD, 8.3 ± 3.6 SD) ($p=0,03$).

DOR'lu kadınlarda M2 oosit sayısı kontrollerine kıyasla anlamlı düşük saptandı (sırasıyla 3.4 ± 2.3 SD ve 7 ± 5 SD) ($p=0,001$). DOR' lu kadınların over rezervi azospermili erkek eşlerine kıyasla daha düşük saptandı.

DOR' lu kadınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında transfer edilen embriyo sayısı anlamlı düşük saptandı (sırasıyla 0.8 ± 0.7 SD ve 1.4 ± 1 SD) ($p=0,01$) (direkt etki). Ancak şiddetli oligospermili erkek eşlerinde transfer edilen embriyo

sayısı anlamlı saptanmadı (sırasıyla 1.2 ± 1 SD ve 1.3 ± 0.7 SD) ($p=0.5$) (indirekt etki).

Sonuç olarak şiddetli erkek faktörlü erkek eşleri normal kontrolleri ile karşılaştırıldığında ve DOR' lu kadınlar normal kontrolleri ile karşılaştırıldığında eve canlı doğum götürme, klinik gebelik elde edilmesi açısından fark izlenmedi. Çalışmamızda DOR' un şiddetli oligospermili erkek eşlerinde daha yaygın olduğunu hem erkek hem de kadın AMH, FSH, LH ve IVF verilerinin DOR' lu kadınla evli şiddetli oligospermili erkeklerde kontrollere nazaran farklı olduğunu açıkça gösterdik.

Anahtar Kelimeler: IVF, DOR, şiddetli oligospermi, azospermi, AMH, açıklanamayan infertilite, FSH, TESE, over rezervi.

9. SUMMARY

Investigation of Severe Oligozoospermia and Low Ovarian Reserve Coexistence in Infertile Couples

We hypothesise severe male factor infertility may co exist with severe female factor. We sampled 101 patients, 69 with severe male factor infertility, 32 with unexplained infertility cases. We stratified same cases second time according female infertility diagnosis. We had 18 (17.8%) women with poor ovarian reserve and 83 women (82,1 %) with normal ovarian reserve. 18 of 69 women with partners with severe oligospermia had POR (26%). Because prevalence poor ovarian reserve higher in severe male factor group, we decided to investigate further for possible explanation.

Study was conducted between April 2022 and 2023 at Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology- Assisted Reproductive Techniques Center, and couples with severe male factor determined according to the kruger criteria between the ages of 18-45 were used as a patient group 1 and with unexplained infertility as controls group 2. It is an epidemiological study with a prospective design, where cases normally distributed and analyzed as a retrospective cohort.

In couples who meet the criteria at university IVF center, hormone samples of the men and women and TVUSG of the women evaluation on the first visiting

day. IVF results of the couples who performed TESE and unexplained infertile cases were compared.

Study and control group were similar by mean age, BMI, AMH. Mean AMH (ng/ml) in the spouses of men with severe oligospermia was found (2.3 ± 2.2 SD) to be significantly 38% lower than normal spouses (3.7 ± 2 SD) of normal men-Group2 ($p=0,02$).

Age related male AMH decrease compared to normal controls did not show any significant changes by the time. Advanced male factor AMH was already low, showing a meaningless horizontal course by age.

When patients with azospermia AMH significantly identifies the disease at the threshold level below 4.58 with specificity 75% ($p=0,02$). Also when severe oligospermia combined with azoospermia, AMH significantly identifies the disease at the threshold level below 3,81 with specificity %81 ($p=0,02$).

FSH (96,9 % specificity, $p=0,001$) defines men with severe oligospermia-subgroups and unexplained infertile men significantly better than AMH (75% specificity, $p=0,02$).

While FSH shows a significant ($p=0,01$) increase with age in all men, the age-related decrease in AMH is insignificant ($p=0,18$).

While the increase in FSH with age is more significant in severe oligospermia ($p=0,04$), the similar decrease in AMH is insignificant ($p=0,35$).

FSH in patients with azoospermia, always higher and insignificant distribution, regardless of age-depending on the disease due to life long azospermia increasing the FSH, age related increase is disappearing ($p=0,12$). But significant age related FSH increase in combined patient groups of men with severe oligospermia and azoospermia ($p=0,04$). But in the normal patient group, the age related increase in FSH is significantly higher ($p=0,02$). While AMH is constantly low in patients with male factor, regardless of age, it shows a near statistical age related decrease only in normal subjects ($p=0,07$). As a result, FSH is a more effective measurement in identifying the male factor and its age-related changes in normal patients.

FSH is a more meaningful identifier than AMH in male infertility with azoospermia and severe oligospermia in ROC analyses also. If FSH higher than 5,59, % 77 specifically recognizes azoospermic men. It can identify advanced oligospermia with % 43 specifically of the same threshold value ($p=0,001$).

If AMH is $\leq 4,58$, it can significantly predict azoospermia ($p=0,02$). When TESE is performed and AMH $\leq 2,04$, it can specifically define the probability of finding sperm as 100 % sensitively, which is insignificant ($p=0,4$).

When TESE is performed $FSH \leq 14,27$ can significantly predict TESE to find sperm possibility ($p=0,004$, specificity % 75). Again FSH (73 %) is more sensitive than AMH (21,6 %).

We achieved similar results between sperm positive TESE cases and non TESE performed cases about take home baby ($p=0,14$). Multifollicular oocyte production although less responded compared to controls treat the male factor, enables similar pregnancies and take home baby.

The infertility period of severe oligospermic men's spouses ($3,9 \pm 3.5$ SD year) are significantly higher than the normal spouses of normal men ($2,8 \pm 1,9$ SD year) ($p=0,04$). Severe oligospermic men's and their spouses progress later in treatment.

The average age of women with low ovarian reserve ($33,3 \pm 4,8$ SD year) is significantly higher than women with normal ovarian reserve ($29,9 \pm 5$ SD year) ($p=0,01$).

The insignificant change in AMH with age ($p=0,2$) is due to the fact that the AMH of people with low ovarian reserve has always been low since young ages and does not change over time.

When the AMH threshold value is 1,6 ng/ml, spouses of azospermic and severe oligospermic men can be significantly identified from normal spouses of

normal men ($p=0,001$). Then female partners with severe male are affected by the male factor and affect their AMH levels to decreases all times.

In ROC analyses when the threshold value of AMH is $\leq 1,28$ ng/ml, it identifies women with POR significantly more than women with normal ovarian reserve ($p=0,001$).

Low ovarian reserve, the deficiency caused by their own ovaries affects AMH more significantly than that caused by the male factor.

While a significant FSH threshold value cannot be produced for spouses of severe oligospermic men and spouses' normal men ($p=0,2$). It was determined that FSH levels of 8,8 mIU/ml and above in women with POR can be diagnosed with 87% specificity compared to women with normal ovarian reserve ($p=0,001$).

While AMH produce more informative data fo POR, FSH do not (AMH 88.9 %-92.8 % to FSH 66.7 %-86.7 %). AMH is more suitable for clinical use in women its threshold value Group 3 (the women with POR).

In POR the number antral follicles ($4,9 \pm 2,9$ SD) are one-third of women with normal ovarian reserve ($12,8 \pm 5,05$ SD) due to ovarian failure ($p=0,001$).

Spoueses of azoospermic men the number of oocytes are significantly lower than their controls normal men Group 2 (6.1 ± 6.2 SD vs 8.3 ± 3.6 SD) ($p=0.03$).

DOR group significantly decreased number of M2 oocytes in IVF compared to their controls (3.4 ± 2.3 SD vs 7 ± 5 SD) ($p=0.001$). Their ovarian reserve is more diminished compared to azospermic men spouses.

While the number of embryos transferred significantly lower in POR group compared their controls (0.8 ± 0.7 SD vs 1.4 ± 1 SD) ($p=0.01$) (direct effect) Spouses of severe oligospermics number of transferred embryos insignificant due to indirect-male effect (1.2 ± 1 vs 1.3 ± 0.7) ($p=0.5$).

As a result, when male partners with severe male factor were compared with their normal controls and women with POR were compared with their normal controls the significance of IVF treatment in terms of taking home a live birth and achieving clinical pregnancy was not determined. But we have clearly shown POF is more prevalent in severe oligospermic men and both male and female AMH, FSH, LH and IVF data is significantly different in Severe oligospermic men with POR wife than controls.

Keywords: IVF, POR, severe oligospermia, azoospermia, AMH, unexplained infertility, FSH, TESE, ovarian reserve.

10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnfertil çiftlerde şiddetli oligozoospermi ile düşük over rezervi beraberliğinin araştırılması					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Recep Onur KARABACAK					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları -Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.05.2023	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 405						
	Toplantı tarihi: 08.05.2023						
	İnfertil çiftlerde şiddetli oligozoospermi ile düşük over rezervi beraberliğinin araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. Ebru ARHAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Karumu	Cinsiyet	Araştırmaya İlişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒		
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☒		
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÖN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil Univ Ankara Egt Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. İlknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	



D. Klinik Araştırmalarla İlgili Genel Bilgiler

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

1. Evaluation of the vestibular system with video headimpulse test in pregnant women with hyperemesis gravidarum, doi:10.1111/jog.14433J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 47, No. 1: 96–102, January 2021.

Özlem B. TULMAÇ, Rahmi KILIÇ, Selen YAMAN, **Fatma AKTULUM**,
Gökçe ŞİMŞEK ve Seval ERDİNÇ,

2. Fetal cardiac morphology and geometry in pregnancies with class A1 and A2 gestational diabetes mellitus, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 35:6, 1023-1027, DOI: 10.1080/14767058.2022.2035712

Ezgi TURGUT, Gökçe TURAN, Halis ÖZDEMİR, **Fatma AKTULUM**, Merih
BAYRAM ve Deniz Karcaaltincaba

3. Attention- deficit hyperactivity disorder in adult primary dysmenorrhea patients, doi: 10.52142/omujecm.38.3.18, Journal of Experimental and Clinical Medicine 2021; 38(3): 305-307

Nevin SAĞSÖZ , Ömer OĞUZTÜRK, **Fatma AKTULUM**

E. Kongre Poster VE Sözlü Sunumlar

1. **19. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Mayıs 2022, Sözlü Sunum:** Sistemik immün inflamasyon indeksi' nin GDM' yi öngörmede klinik önemi.
2. **Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi & Ulusal Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Kongresi, Ocak 2023, Sözlü Sunum:** Asemptomatik hastada tarama testleri ile saptanan serviks kanseri olgusu.

3. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi & Ulusal Servikal Patolojiler ve Kolposkopi Kongresi, Ocak 2023, Sözlü Sunum: Vulva skuamöz hücreli karsinomu (SCC), endometrium adenokanseri ve overyan fibroma birlikteliği.

