



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OVULASYON İNDÜKSİYONU SIKLUSLARINDA
ERKEN FOLİKÜLER DÖNEM SERUM PROGESTERON
DÜZEYLERİNİN GEBELİĞİ ÖNGÖRME GÜCÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR.DR. EMRE YILMAZ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OVULASYON İNDÜKSİYONU SIKLUSLARINDA
ERKEN FOLİKÜLER DÖNEM SERUM PROGESTERON DÜZEYLERİNİN
GEBELİĞİ ÖNGÖRME GÜCÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ARŞ. GÖR.DR. EMRE YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Tez no:

AFYONKARAHİSAR 2020

KABUL ve ONAY

Tez Başlığı: Ovulasyon İndüksiyonu Sikluslarında Erken Foliküler Dönem Serum Progesteron Düzeylerinin Gebeliği Ön Görme Gücü

Tezi Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Emre YILMAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Tez Savunma Tarihi: 7 Aralık 2020 10:00

İşbu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Mehmet YILMAZER

ÜYE: Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

ÜYE: Dr. Öğretim Üyesi İsmail BIYIK

ONAY

DEKAN: Prof. Dr. Necip BECİT

ÖNSÖZ

Yetişmemde büyük emeği geçen, asistanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. MehmetYılmazer'e, tez çalışmamda yol gösterip sabırla desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç.Dr. Mine KANAT PEKTAŞ'a, eğitimimi tamamlama sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr.Dağıstan Tolga ARIÖZ'e, Doç. Dr. Fatih ÇELİK'e, Doktor Öğretim Üyesi Özlem KAYACIK GÜNDAY'a, Doç. Dr. Mesut KÖSE'ye ve tez jüri hocalarımdan Doktor Öğretim Üyesi İsmail BIYIK'a sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Benimle bilgilerini paylaşmaktan çekinmeyen ve beni destekleyen değerli ekip ve eğitim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım ve uzmanlık eğitimimde yoğun eğitim süresince desteğini bir an bile esirgemeyen ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Uzm. Hem. Ezgi YILMAZ'a, beni her zaman destekleyen çok değerli canım aileme ve eşimin sevgili ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre YILMAZ

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLolar	vi
1.GİRİŞ	1
2.1. MENSTRÜEL SİKLUS	4
2.1.1. Foliküler Faz	5
2.1.2. Folikülogenez	6
2.1.2.1. Primordial Folikül	7
2.1.2.2. Preantral Folikül	8
2.1.2.3. Antral (Preovulatuvar) Folikül	9
2.1.2.4. Dominant Folikül Seçimi	9
2.1.3. İki Hücre- İki Gonadotropin Teorisi	10
2.1.4. Ovulasyon.....	11
2.1.5. Luteal Faz	12
2.1.6. Östrojenler ve Progesteron	13
2.2. İNFERTİLİTE	14
2.2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	15
2.2.2. Kadın İnfertilitesi	16
2.2.2.1. Ovulatuvar Fonksiyon	17
2.2.3. Erkek İnfertilitesi	17
2.2.3.1. Sperm Analizinde Terminoloji	19
2.2.4. Açıklanamayan İnfertilite	20
2.3. OVULASYONUN SAPTANMASI.....	21
2.3.1. Luteinizan Hormon	21
2.3.2. Midluteal Serum Progesteron.....	21
2.3.3. Ultrasonografi	22
2.3.4. Histerosalpingografi.....	22
2.3.5. Laparoskopi.....	23

2.3.6.	Histeroskopi	24
2.3.7.	Serum İnhibin B	24
2.3.8.	Anti-Müllerian Hormon	24
2.3.9.	Antral Folikül Sayısı	25
2.3.10.	Salin İnfüzyon Sonografi	25
2.4.	OVULASYON İNDÜKSİYONU	26
2.4.1.	Klomifen Sitrat	26
2.4.2.	Gonadotropinler	30
2.4.3.	Klomifen Sitrat ve Gonadotropin Kombinasyonu	31
2.4.4.	Tamoksifen	31
2.4.5.	Letrozol	32
2.5.	İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.	ETİK ONAY	33
3.2.	ÇALIŞMANIN AMACI	33
3.3.	ÇALIŞMA TASARIMI	33
3.4.	KLİNİK DEĞERLENDİRME	34
3.5.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
4.	BULGULAR	36
5.	TARTIŞMA	52
6.	SONUÇ	59
7.	ÖZET	60
8.	SUMMARY	62
	KAYNAKLAR	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

AMH: Anti-Müllerian hormon

DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat

FSH: Folikül uyarıcı hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HCG: İnsan koryonik gonadotropin

HSG: histerosalpingografi

LH: Luteinizan hormon

IUI: İntrauterin inseminasyon

IVF: İn vitro fertilizasyon

ROC: receiver operating characteristic

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Menstrüal Siklus. Üst kısım ovulasyondaki FSH, LH, E2 ve progesterondaki siklik değişikliği; alt kısım overdeki foliküler ve luteal fazdaki değişmelerin endometrium siklusundaki değişiklikleri göstermektedir (Olive and Palter, 2017).....4

Şekil 2.2. İki Hücre- İki Gonadotropin Teorisi (Olive and Palter, 2017) 10

Şekil 2.3. Normal Spermiyogram Parametreleri (Satar ve Gençdal, 2013)20

Şekil 2.4. Sperm Konsantrasyonuna Göre Sınıflama (Satar ve Gençdal, 2013)20

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan kadınların demografik ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 4.2. Çalışmaya katılan kadınların eşlerinin demografik ve klinik özellikleri...	38
Tablo 4.3. Çalışmaya katılan çiftlerin demografik ve klinik özellikleri.....	40
Tablo 4.4. Klinik gebelik varlığına göre kadın katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	41
Tablo 4.5. Klinik gebelik varlığına göre erkek katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	43
Tablo 4.6. Klinik gebelik varlığına göre katılımcı çiftlerin demografik ve klinik özellikleri.....	44
Tablo 4.7. Klinik gebelikler için lojistik regresyon analizi.....	45
Tablo 4.8. Devam eden gebeliklere göre kadın katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	47
Tablo 4.9. Devam eden gebeliklere göre erkek katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	49
Tablo 4.10. Devam eden gebeliklere göre katılımcı çiftlerin demografik ve klinik özellikleri.....	50
Tablo 4.11. Devam eden gebelikler için lojistik regresyon analizi.....	51

1.GİRİŞ

İnfertilite, günümüzde her altı çiftten birini etkileyen önemli bir toplum sağlığı sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre infertilite; bir yıl boyunca korunmasız, düzenli cinsel ilişki sonucunda gebeliğin elde edilememesi olarak tanımlanmıştır (2). İnfertilite; çiftler için psikolojik açıdan stresli, ekonomik olarak maliyeti yüksek, tanı ve tedavi için yapılan işlemlerin fiziksel olarak acı verici seyrettiği karmaşık bir süreçtir. İnfertilite; eşlerin ikisi için de, duygusal, psikolojik, maddi ve fiziksel olarak etkilenilen bir durumdur. İnfertil çiftler, toplumsal baskı nedeniyle yaşadıkları süreci gizli tutma ve sorunu gizleme ihtiyacı hissetmektedir; dolayısıyla da desteksiz kalmaktadır. Bu süreci yaşayan çiftler infertilite sürecini, yaşadıkları en stresli deneyim olarak belirtmektedir (3). Modern yaşamın getirileri olan gebelik yaşının ertelenmesi, stres, elektromanyetik dalgalar, hormon enjekte edilmiş ve genetik olarak değiştirilmiş gıda maddeleri, obezite, sigara ve alkol kullanımı, cinsel yolla bulaşan hastalıklar; gittikçe artan infertilite oranlarının nedenleri arasında sayılmaktadır (4).

İnfertil çiftlerin değerlendirilmesi, anamnez ve fizik muayene, hormon testleri, ultrasonografi, histerosalpingografi, erkekte semen analizi gibi tahlil ve tetkikler ile yapılmaktadır. İnfertiliteyi, erkek etkeni ve kadında azalmış over rezervi, ovulatuar disfonksiyon, uterin faktör, tubal-peritoneal hasar, sistemik hastalıklar, servikal, immünolojik ve nedeni açıklanamayan etkenler oluşturur (5). Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin %15'inde karşımıza çıkan ve konvansiyonel tetkikler ile altta yatan nedenin belirlenemediği durumdur. Sebebi bilinemediği için, uygulanan tedaviler tam olarak nedene yönelik olmamakla birlikte, ampirik olarak fertilite oranının artması amaçlanmaktadır. Bekleme tedavisi, intrauterin inseminasyon (IUI), gonadotropin ile over hiperstimülasyonu, klomifensitrat ile ovulasyon indüksiyonu ve in vitro fertilizasyon gibi tedavi yöntemleri tek başlarına veya kombine olarak kullanılır (6).

İnfertil çifti değerlendirirken öncelik, infertilite nedenini bulmak ve nedene uygun tedavi modaliteleriyle sağlıklı bir gebelik meydana gelmesini sağlamak olmalıdır. Ovulasyon indüksiyonu; infertil olgularda uygulama kolaylığı, tedavideki etkinliği, maliyetinin düşük olması ve invaziv girişimin diğer yöntemlere göre az olması sebebiyle ilk basamak tedavi olarak görülmektedir ve sıklıkla uygulanmaktadır.

Progesteron hormonu, steroid yapıdadır ve insan üreme sistemindeki ovülasyon, menstrüasyon, fertilizasyon ve embriyogenez süreçlerinde etkilidir. Korpus luteum, menstrüel siklusun sonunda, progesteron üretmeyi keser ve erken foliküler faz süresince serum progesteron konsantrasyonu en alt seviyeye düşer (1,5 nmol/l). Etkisiz luteoliz nedeniyle bazı sikluslarda progesteron konsantrasyon seviyesi düşmez ve yüksek seyreder. Foliküler fazda, sikluslar arası hormonal-endometrial reseptivitede meydana gelen farklılıklar gebelik oranını etkileyebilir.

Luteal faz, progesteron üretimini gerçekleştiren korpus luteumun oluşumu ile ilişkilidir. Progesteron salınımı ile endometrium sekretuar faza girer, böylece implantasyona hazırlanır. Gebeliğin erken döneminde korpus luteumun çıkartılması abortusa neden olmaktadır. Gebeliğin devamını olumsuz etkileyen luteal faz yetmezliğinde, progesteron desteği gerekir (7).

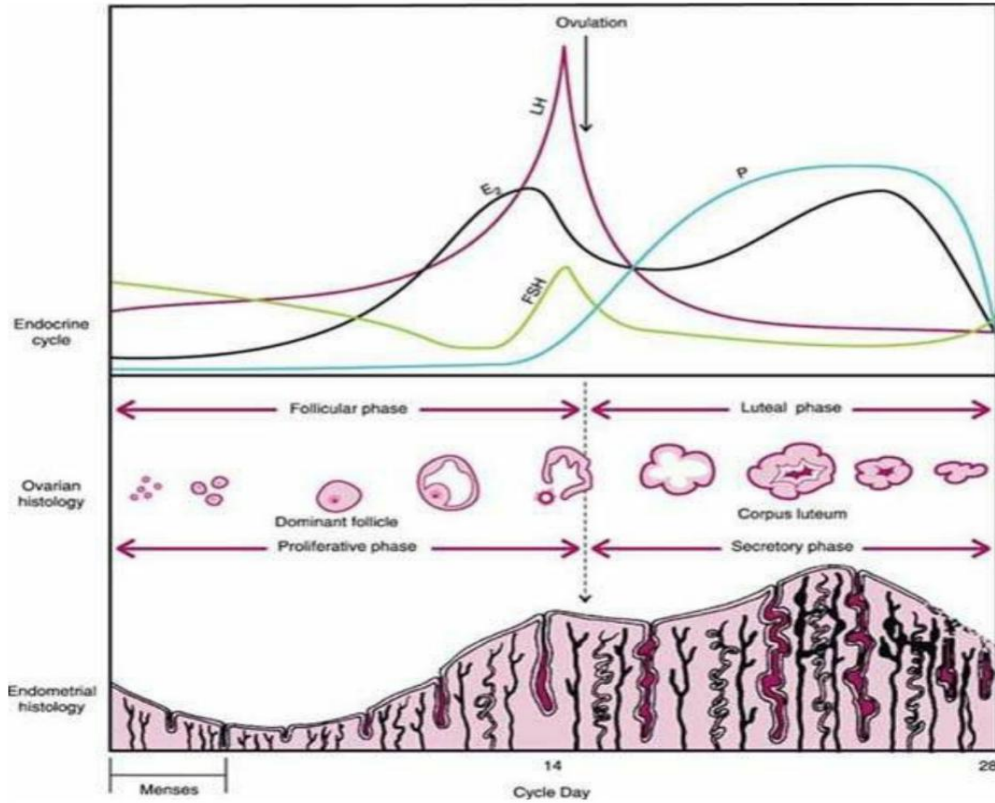
İmplantasyon, luteal fazda meydana gelir. Luteal fazın sağlıklı seyretmesi ile doğru orantılı olarak optimal foliküler gelişim sağlanır, granüloza hücrelerinden progesteron salınır, korpus luteum vaskülarize olur, endometriumda ise östrojen etkisiyle progesteron reseptörleri etkinleşir (8). Gonadotropin uygulaması sonrası IUI yapılan hastalarda, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını artırmak için luteal fazda progesteron desteği uygulanması önerilir (9).

Bu tez çalışması, ovulasyon indüksiyonu sikluslarında, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron düzeylerinin klinik gebelik oranlarını öngörmedeki başarısını belirlemeyi amaçlamaktadır. Literatürde bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Araştırmaların sonuçları, infertilite nedeniyle uygulanan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında, serum progesteron değerlerinin başarı şansını belirlemede dolaylı olarak etkili olduğunu göstermektedir. Progesteron, tek başına gebeliği belirlemede etkili olmamakla birlikte, bazal folikül uyarıcı hormon (FSH), östradiol ve antral folikül sayımı değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde dolaylı olarak gebelik şansını öngörebilir. Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında, gebelik şansını en doğru biçimde öngörebilecek erken foliküler dönem progesteron düzeylerini belirlemek amacıyla bu ileriye dönük (prospektif) çalışma planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MENSTRÜEL SIKLUS

Menstrüel siklus, normal şartlar altında; 28 ± 7 günde bir tekrarlayan, kanamanın 4 ± 2 gün sürdüğü, ortalama 20-60 ml kan kaybının olduğu bir süreçtir. İlk günü olarak, vajinal kanamanın başladığı ilk gün kabul edilir. Kadından kadına ya da kadının içinde bulunduğu doğurganlık döneminin evresine göre menstrüel siklusun uzunluğu değişebilir. Menstrüel siklus; ovulasyon öncesi foliküler faz ve ovulasyon sonrası luteal fazdan oluşur. Bu fazların endometrium siklusundaki karşılıkları proliferatif faz ve sekretuar faz olarak sıralanır (10).



Şekil 2. 1. MenstrüelSiklus. Üst kısım ovulasyondaki FSH, LH, E₂ ve Progesterondaki siklik değişikliği; alt kısım overdeki foliküler ve luteal fazdaki değişmelerin endometrium siklusundaki değişiklikleri göstermektedir (11).

2.1.1. Foliküler Faz

Foliküler gelişim, menarştan menopoza kadar her ay folikül topluluğunun gelişmek üzere seçilmesi ve ovulasyon ile tek bir olgun dominant folikülün serbest bırakılması ile devam eden bir süreçtir (11). Foliküler faz, menstrüel kanamanın ilk gününde başlar ve 10-16 gün sürer. Uygun sayıda folikülün hazırlanması ile başlayıp ovulasyona kadar devam eder. Menstrüel siklus, 25 ila 30 gün sürebilirse de ortalama süresi 28 gün olarak kabul edilir. Menstrüel siklus uzunluğu, foliküler faz uzunluğu ile doğrudan ilişkilidir (12).

Menstrüel siklus sonunda FSH düzeyi artarken östrojen, progesteron ve inhibin düzeyleri düşer (13). Folikülogenez, olgun folikülün ovulasyonuna kadar devam eder ve bir önceki siklusun sonunda başlar. Menstrüel siklusun ve geç luteal fazın sonlarına doğru korpus luteum geriler; dolayısıyla östradiol, progesteron ve inhibin salınımı azalır. Bu düşüş; bazal FSH salınımının tetiklenmesine neden olur (14). Bu olaylar zincirinden sonra büyümesi devam edecek olan 3 ila 7 folikül seçilir ve bunlardan biri dominant folikül olarak belirlenir. Dominant folikül; östrojen, progesteron, androjen ve inhibin B salınımı yapabilir. Siklusun 13.-15. günlerinde dominant folikülün ovulasyona uğramasıyla foliküler faz sona erer. Dominant folikül, foliküler faz süresince östradiol üretiminden sorumludur ve ovulasyon sonrası korpus luteuma dönüşür. Korpus luteum ise luteal faz boyunca fazla miktarda progesteron salınımı yapar. Östradiol ve progesteron, uterusu embryonun tutunması için uygun koşulları oluşturmakla sorumludur (15).

2.1.2. Folikülogenez

Folikülogenez, primordial folikül gelişimiyle başlar ve ovulasyon veya folikülün atrezisi ile son bulur. Menstrüel siklusu, kadın fertilitatesini, implantasyonda progesteron ve östrojen etkilerini anlayabilmek için öncelikle dominant folikülün sürekli ve döngüsel sürecini anlamak gerekir. Primordial folikülün gelişmesi ve ovulasyon aşamasına ulaşması, yaklaşık olarak bir yıl sürer. Bir folikülün gelişimi; primer oositin olgunlaşması ve farklılaşması ile başlayıp sırası ile foliküler hücrenin proliferasyonu, zona pelusida tabakasının gelişimi, ovaryan stroma kökenli hücrelerden ve bağ dokusundan meydana gelen kapsülün oluşumu ile devam eder (15).

Gelişmekte olan foliküller, granüloza hücrelerinin sayısına ve folikül boyutuna göre 8 grupta sınıflandırılır (16);

- Preantral Faz (Klas 1): Primordial (0.03-0.05 mm), primer (0.1 mm) ve sekonder folikül (0.2 mm) evrelerinden meydana gelir.
- Antral Faz: Kendi içinde dört gruba ayrılır.
 - Küçük (0.4-6 mm, Klas 2-3-4-5)
 - Orta (7-11 mm, Klas 6)
 - Büyük (12-17 mm, Klas 7)
 - Preovulatuvar Graaf folikül (18-23 mm, Klas 8)

Epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü- α ve transforming büyüme faktörü- β , insülin benzeri büyüme faktörü, inhibin, aktivin, fibroblastik büyüme faktörü, nöronal faktörler ve ovaryan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH); folikülogenezi etkileyen ve overden salgılanan faktörlerdir (15).

Folikülogenez, over korteksinde meydana gelir. Folikülogenez sırasında oluşan primordial foliküllerden bazıları belirlenerek preantral ve antral evrelere

doğru ilerler. Bu durum, seçim (recruitment) olarak adlandırılır. Bu aşamayı, seçilmiş folikülün gelişmesi ve dominant folikülün oluşması izler.

Folikülogenez, iki fazda incelenebilir. Birinci faz, preantral veya gonadotropinden bağımsız fazdır. Oosit gelişimi ve farklılaşması ile tanımlanan bu faz, büyüme faktörleri olan otokrin/parakrin sistemi tarafından kontrol edilir. İkinci faz ise antral veya gonadotropine bağımlı fazdır. Folikül çapının artarak 25-30 mm değerine ulaşması, folikülogenezin ikinci fazını oluşturur. Bu fazda, FSH ve luteinizan hormon (LH) etkisiyle granüloza hücrelerinde androjenlerin aromatisasyonu gerçekleşir ve östradiol yapımı tetiklenir. Östradiol, pozitif geri besleme mekanizması aracılığıyla FSH reseptörlerini artırır ve folikül havuzunun büyüterek devam etmesini sağlar (15).

Folikülogenez; primordial folikül seçimi, preantral folikül gelişimi, antral folikül gelişimi ve folikül atrezisi evrelerinden oluşmaktadır.

2.1.2.1. Primordial Folikül

Oosit ve oositin etrafını saran tek sıralı granüloza hücreleri, primordial folikülü oluşturur. Primordial germ hücreleri, gebeliğin 5-6. haftalarında endometriumdan köken alıp overlere geçer. Gebeliğin 16-20. haftalarında en fazla sayıya ulaşan germ hücreleri, her iki overde ortalama 6-7 milyon sayısına ulaşır. İlerleyen gebelik haftalarında, primordial germ hücrelerinin sayısı 2 milyona geriler. Primordial folikül sayısındaki en belirgin düşüş, doğumdan hemen önce meydana gelir. Her siklusta gelişecek folikül sayısı, etkin olmayan primordial folikül sayısına bağlıdır. Primordial folikül havuzunun büyüklüğü her değiştiğinde, bir menstrüel siklus süresince gelişecek folikül sayısı kendi içerisinde tekrar belirlenir. Primordial folikülün gelişmesi, oositten gelen uyaranların granüloza hücre gelişimini uyarması ile başlar ve gonadotropinlerle ilişkili değildir. Primordial folikül gelişimi, primordial foliküller tükenene ya da menopoza gelene kadar devam eder (15).

Granüloza hücrelerinin yassı şeklini kaybedip küboidal şekle bürünmesi ve mitoz potansiyeline ulaşması, folikül seçiminin histolojik belirtileri olarak kabul edilir (17).

2.1.2.2. Preantral Folikül

Korpus luteumun yıkımı ve FSH uyarısı ile birlikte folikül topluluğu büyümeyi sürdürür. Büyümekte olan oosit, glikoproteinden zengin zona pelusidayı oluşturarak granüloza hücrelerinden ayrılır. Primordial folikül, preantral foliküle evrilirken oositi çevreleyen granüloza hücreleri mitozla çoğalır (11). Primer foliküldeki değişimin devam etmesiyle sekonder folikül meydana gelir. Sekonder folikül oluşumunda, oositten salgılanan ve hem otokrin hem parakrin etki gösteren büyüme faktörleri rol oynar (18).

Her siklusta en fazla FSH reseptörü bulunan ve olayısıyla en fazla östradiol üreten folikül seçilir. Gelişmiş dominant folikül, foliküler fazın sonlarında, periferik dolaşımda ölçülen yüksek östradiol düzeylerinin birincil kaynağıdır. Östradiol, endometriumu implantasyona hazırlar ve preovulatuvar gonadotropin denilen LH salınımını hızlandırarak dominant folikülün seçilmesini sağlar (19).

FSH azalırken dominant folikül hariç diğer foliküllerin gelişmesini engeller. En çok folikül reseptörü olan, dolayısıyla en çok östradiol salgılayan dominant folikül, var olan FSH salınımının tamamını kullanır (15).

Preantral süreçte foliküllerde östradiol üretimi görülmezken çok az miktarda progesteron ve androstenedion üretimi vardır (20).

2.1.2.3. Antral (Preovulatuvar) Folikül

Folikülde antrum boşluğunun meydana gelmesi, folikül içi regülasyondan over dışı regülasyona geçişi gösterir. Bu dönemde, preantral evreden gonadotropinlere bağımlı erken antral evreye geçiş olur. Erken antral evreyi foliküler gelişim aşaması izler. Erken antral evrede folikülün apoptoza uğrama ihtimali vardır. Apoptoz, foliküler gelişimin her aşamasında meydana gelebilir. Ancak, söz konusu geçiş evresi, insanlarda atreziye en duyarlı evre olarak kabul edilir (21).

Antral folikül evresinde, teka eksterna ve teka interna tabakaları bulunur. Teka eksterna, uyarılan düz kas hücrelerinden ve otonomik sinirlerden meydana gelir. Teka interna ise, teka interstisyel hücreler olarak adlandırılan geniş epitelooid hücrelerden oluşur. Teka interstisyel hücreler, LH ve insülin reseptörleri bulundurur (22). Antral folikül gelişirken, teka interna tabakası, zengin bir vasküler ağıla çevrilir (23). Bazal laminaya ulaşamayan kan damarlarının sayısı ve boyutu, folikül gelişimiyle artar (24).

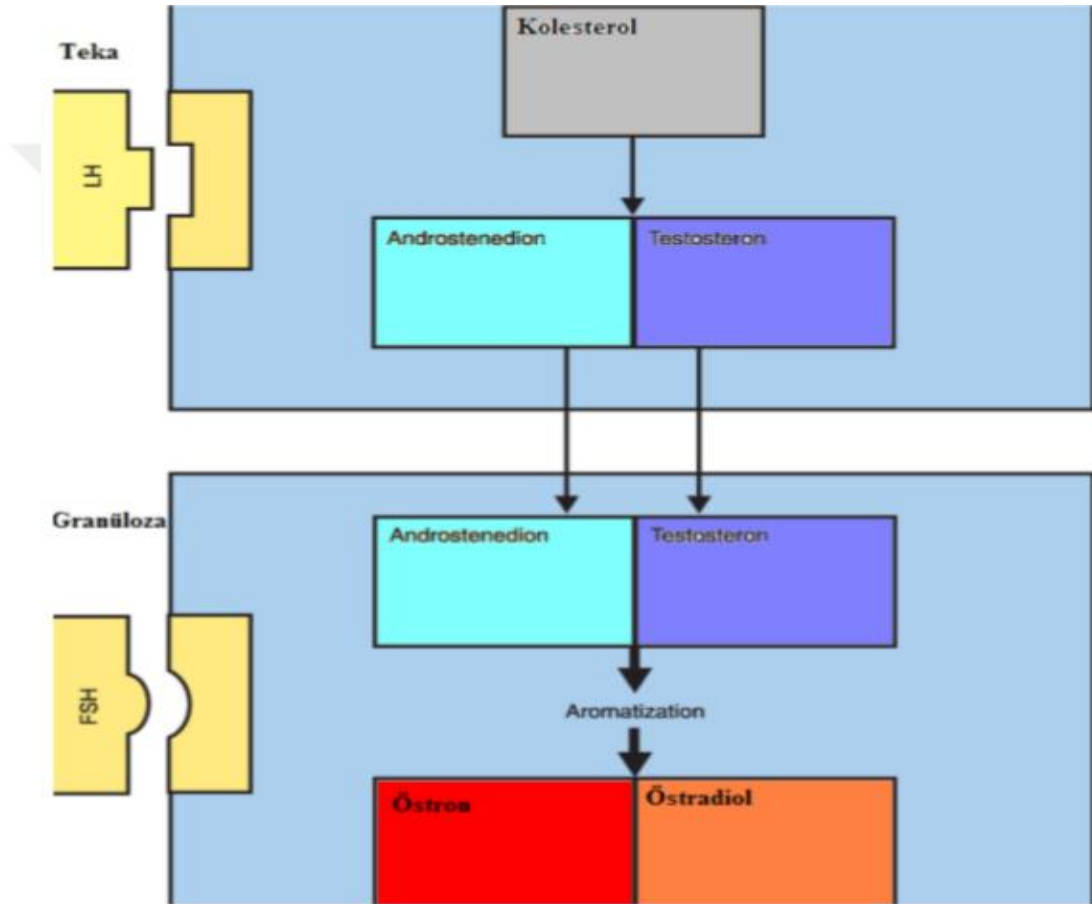
2.1.2.4. Dominant Folikül Seçimi

Antral evrede foliküller büyürken antral boşluk genişler, oosit çapı artar, granüloza ve teka hücrelerinde proliferasyon meydana gelir ve teka hücrelerinde vaskülarizasyon belirginleşir. FSH, foliküllerdeki büyüme sürecinin en önemli belirleyicisidir. Belli sayıdaki antral folikül, FSH etkisi ile büyür ve dominant folikül olarak seçilmek amacıyla yarışmaya başlar (25).

Seçilen antral foliküller büyürken aynı zamanda gonadotropinlere olan yanıtlarının ve steroid hormon üretimlerinin düzenlenmesi ve prematür lüteinizasyonun baskılanması gerekir. FSH etkisine daha duyarlı foliküllerin

oluşması ile dominant folikül seçimine hazırlanılır. Bu süreçte, otokrin/parakrin sistemin daha etkili olduğu görülmektedir. Bu sistemin bileşenlerine örnek olarak; BMP-6, oosit kaynaklı GDF-9, granüloza kaynaklı aktivin ve BMP-15 ve teka kaynaklı BMP-2, -3b, -4 ve -7 verilebilir (19).

2.1.3. İki Hücre- İki Gonadotropin Teorisi



Şekil 2.2. İki Hücre - İki Gonadotropin Teorisi (11)

Foliküler gelişimi, iki hücre- iki gonadotropin teorisiyle açıklanır (26). Östrojen üretimi için aromataz etkinliğinin en çok görüldüğü kısım granüloza hücreleridir (27). Preantral ve antral foliküllerde sadece teka hücrelerinde LH reseptörü bulunurken, FSH reseptörleri ise sadece granüloza hücrelerinde bulunur. Teka hücrelerinde LH uyarısıyla androjenler oluşur ve oluşan androjenler, granüloza

hücrelerine taşıyıp FSH etkisiyle östrojenlere aromatize edilir. Lokal olarak üretilen östrojenler; folikülün büyümesi ve beslenmesini sağlamak için uygun bir mikroçevre oluşturmakla görevlidir (28).

Folikül gelişimindeki androjenler, aromataz etkinliğini hızlandırır ve granüloza hücrelerinin çoğalmasını sağlar (29). Periferik östrojenin artmasıyla birlikte, hipofiz ve hipotalamusta negatif geri besleme meydana gelir ve FSH düzeyi düşer (30).

Foliküler evre ilerledikçe FSH seviyesi düşer. Azalan FSH ile oluşan kötü koşullara sadece FSH reseptörleri fazla olan foliküller dayanabilir. En yoğun östrojenik mikroçevreye ve en fazla FSH reseptörüne sahip folikül, dominant folikül haline gelir (31).

Lokal östrojen salgısı, FSH reseptör yapımının ve ekspresyonunun yanı sıra granüloza hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasında etkilidir. Overde FSH düzeyi azalırken inhibin-b üretimi artar. Folikülün büyümesi ve gelişmesi devam ederken östrojen salgısı da devam eder. Östrojen salgısı ile dolaşımdaki FSH düzeyi azalır ve foliküller açısından zaten kötü olan koşullar daha da elverişsiz bir hal alır. Bu süreç; seçilmiş folikül grubu atreziye uğrayıp dominant folikül kalana kadar devam eder. Sonrasında, ovulasyon hazırlığı başlar. Polikistik over sendromunda olduğu gibi, hiperandrojenizm mevcudiyeti, hipotalamo-hipofizer FSH salgısını baskılar, dominant folikülün büyüüp olgunlaşmasını engeller ve kronik anovulasyona sebep olur (29,11).

2.1.4. Ovulasyon

Menstrüel siklus ortasındaki ani LH artışı, folikül duvarında prostaglandin ve proteolitik enzim yapımını hızlandırır (32). Bu salgı dinamiği, folikül duvarının

zayıflamasına ve bir delik oluşmasına sebep olur. Ovulasyon, oositin folikül duvarında meydana gelen bu delikten atılmasıyla tanımlanır (33). Ovulasyon için gerekli olan LH düzeyinin eşik değere ulaşmasını sağlayan ise progesteron hormonunun hipofiz üzerindeki pozitif geri besleme etkisidir (34).

2.1.5. Luteal Faz

Luteal faz, ovulasyondan menstrüasyona kadar sürer. Bu fazda, progesteron üretiminden sorumlu olan korpus luteum meydana gelir. Progesteron salınımı ile endometriumda sekretuar faz başlar ve endometrium implantasyona hazırlanır. Korpus luteumun gebeliğin erken evresinde çıkarılması, gebeliğin abortusla neticelenmesine sebep olur. Endometriumda meydana gelen sekretuar fazın yetersiz ve beklenenden kısa süreli olması, luteal faz yetmezliğine; bu durum ise gebeliğin devamının olumsuz etkilenmesine neden olur. İn vitro fertilizasyon (IVF) öncesi uygulanan kontrollü over hiperstimülasyon protokolleri, luteal faz yetmezliğini tetikleyebilir ve luteal faz yetmezliğinde progesteron desteği gerekebilir (7).

Ovulasyon sonrasında geriye kalan folikül duvarı, luteal fazın temel elemanı olan korpus luteuma dönüşür. Geride kalan zarımsı granüloza hücreleri ise lipidleri ve sarı lutein pigmentlerini almaya başlar (35).

Luteal fazda granüloza ve teka hücrelerinin işlev görmesi için yeterli folikül gelişimi olmalı, serum LH seviyesi aniden artmalı ve ovulasyon sonrasında pulsatil LH salınımı sağlanmalıdır (36). Ovulasyon öncesi GnRH antagonist uygulanması, LH seviyesinin en yüksek düzeye çıkmasını engelleyebilir. Serum LH düzeyindeki artış, endojen GnRH salınımı ile kontrol edilir (37). En yüksek düzeyde LH salınımının zamanlaması, süresi ve miktarı; östrojen-progesteron etkileşmesi ile belirlenir (38).

Ovulasyona kadar serum progesteron düzeyi artar. Ovulasyon sonrasında azalmaya başlayan serum progesteron seviyesi, luteal fazın ortasında tekrar artış gösterir. Bu dönemde, overde yeni folikül oluşumu engellenir. Korpus luteumu oluşturan küçük hücreler, LH ve insan koryonik gonadotropin (HCG) reseptörlerini bulundurur (39). Korpus luteumdaki büyük hücreler ise, büyük olasılıkla granüloza hücrelerinden türemiştir, östradiole cevap olarak progesteron üretir ve LH reseptörleri bulundurmaz (40).

Luteal fazda progesteron, hipofizdeki LH salınımı etkileyerek kontrol eder (41). Progesteron enjeksiyonu, serum LH konsantrasyonunu azaltır (42).

LH yokluğunda, korpus luteum 12-16 gün içinde geriler ve korpus albicansı oluşturur (43). Gebelik meydana geldiğinde ise, plasentadan salgılanan HCG, LH gibi etki gösterir ve korpus luteumun sürekli progesteron sentezlemesini sağlar. Korpus luteumun gebeliğin 5. haftasına kadar işlev görmesi, gebeliğin devam edebilmesi için gereklidir. Gebeliğin 5. haftasından sonra gelişmeye başlayan plasenta, gerekli progesteron sentezinden sorumludur (44). Luteal fazda, korpus luteumdan östrojen ve progesteron salınımı için gonadotropinlerin, steroidlerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin yer aldığı lokal otokrin ve parakrin mekanizmalar görev alır (45).

2.1.6. Östrojenler ve Progesteron

Menstrüel siklus boyunca, östrojen ve progesteron reseptörlerinin etki düzeyleri değişkenlik gösterir. Steroid reseptörlerindeki bu değişkenlik, steroidlerin endometrium gelişimi ve işlevi üzerinde etkili ve denetleyici olmasını sağlar. Progesteron, endometriumun her tabakasında farklı etki gösterir. Progesteron, endometriumun bazal tabakasındaki hücresel çoğalmayı hızlandırır. Endometrium tabakasında da proliferatif fazdan sekretuar faza geçiş için progesterona gereksinim duyulur (10).

Progesteron; menstrüel siklusu düzenleyen, uterusu gebeliğe hazırlayan, implantasyonu ve gebeliğin devamını sağlayan, meme bezlerinin gelişimine katkıda bulunan steroid yapıda bir hormondur. Korpus luteum ve plasentadan sentezlenir. Progesteron gibi etki gösteren sentetik maddeler progestajen/progestin olarak adlandırılır. Bazı progestinler, progesteron reseptörlerinin yanı sıra androjen, östrojen, glukokortikoid ve mineralokortikoid gibi diğer steroid yapıli hormonların reseptörlerine de bağlanabilir ve bu hormonlara ait agonistik veya antagonistik etkilere yol açabilir. Üremeyi denetlemek ve desteklemek, luteal yetmezlik nedenli gebelik kayıplarını azaltmak ve laktasyonu uyarmak amacıyla progesteron ve/veya progestinler tek başına veya diğer hormonlarla kombine olarak kullanılabilir (46).

Menstrüel siklusun proliferatif fazında östrojen reseptörleri tepe noktasına erişir. Östrojen reseptörleri epitel, stroma ve myometrium hücrelerinin çekirdekleri üzerinde bulunur. Menstrüel siklusun luteal fazında ise, progesteron düzeyleri yükselir ve bu yükseliş, östrojen reseptörlerinin yapımını azaltır. Endometriumdaki progesteron reseptörleri, menstrüel siklusun ortasında yükselen östrojen seviyeleri nedeniyle tepe noktasına ulaşır. Luteal faz ortasında ise stromada artan progesteron reseptörlerine karşılık endometriumda hemen hemen hiç progesteron reseptörü bulunmaz (47,48).

2.2. İNFERTİLİTE

American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; infertilite kavramını, kontrasepsiyon yöntemlerinden hiçbirini kullanmayan ve en az bir yıl süre ile haftada en az iki kez düzenli cinsel ilişkide bulunan bir kadın-erkek çiftinin çocuk sahibi olamaması diye tanımlanmıştır (49).

İnfertilite, primer veya sekonder olabilir. Primer infertilite, korunmasız ve düzenli olarak en az bir yıl boyunca cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebeliğin

olmaması durumudur. Sekonder infertilite ise, en az bir gebelik sonrasında, en az altı ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkide bulunulmasına rağmen gebe kalınamamasıdır (50).

Bir menstrüel siklus süresince gebe kalabilme olasılığı fekundabilite olarak adlandırılırken bir menstrüel siklus için canlı doğum elde edilme olasılığı fekundite olarak tanımlanır (2). İnfertilite sorunu olmayan sağlıklı bir çiftin, her ovulatuvar siklusta gebe kalabilme olasılığı %20 ile %25 arasında değişir (51). Dolayısıyla, infertilite sorunu olmayan sağlıklı bir çiftte, korunmasız cinsel ilişki sonucu kendiliğinden gebelik oluşma olasılığı ilk üç ayda %57.6, altı ayda %72, bir yılda %85 ve iki yılda %93 kadardır (52). İnfertilite için tedavi endikasyonu olan istisnalar hariç, çiftlerin çoğunun infertilden ziyade subfertil olarak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Bunun nedeni, yeterli zaman verildiğinde, gebelik oluşma ihtimalinin oldukça yüksek olmasıdır (53).

Gelişmekte olan ülkelerde infertilite oranının nispeten fazla olması, sağlık hizmetlerine ulaşmanın zorluklarından ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların yaygın olmasından kaynaklanabilir. Gelişmiş ülkelerde ise, eğitim ve kariyer olanaklarının fazlalığından dolayı kadınların evlenmemesi, evlilik yaşının gecikmesi ve boşanma oranının artması gibi sosyolojik faktörler ve azalan doğum oranları infertiliteye sebep olabilir (54).

2.2.1. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

İnfertilite tanısı koymak için, bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişki sonrası gebelik elde edilememesi gerekir (51).

İnfertilite nedenlerini araştırmak için öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Öykü alınırken tıbbi ve cerrahi özellikler ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. Menstrüel siklus düzeni, pelvik ağrı, önceki gebeliklerin sonuçları, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalıklar, geçirilmiş pelvik cerrahiler, tiroid ve hipofiz fonksiyonları, beden kitle indeksi, ailedeki infertilite öyküsü, doğumsal ve gelişimsel anomaliler sorgulanmalıdır (5).

İnfertil çift değerlendirilirken semen analizi yapılmalı, ovulasyon doğrulanmalı ve her iki Fallop tüpünün açık olduğu saptanmalıdır. İnfertilite dışı inceleme, kızamıkçık bağışıklık testini de kapsamalıdır (55).

2.2.2. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesinde en sık karşılaşılan neden, ovulatuvar bozukluklardır. Kadın infertilitesini oluşturan nedenler aşağıda sıralanmıştır (56):

Ovulatuvar bozukluklar	%25
Endometriozis	%15
Pelvik adezyonlar	%12
Tubal tıkanıklık	%11
Diğer tubal patolojiler	%11
Hiperprolaktinemi	%7

Kadın infertilitesi değerlendirilirken menstrüel siklus süresi, cinsel ilişki sıklığı, önceki kontraseptif kullanımı, önceki gebelikler, infertilite süresi, tekrarlayan over kisti ve leiomyom öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık geçmişi, cinsel yolla

bulaşan hastalık öyküsü, hiperprolaktinemi ya da tiroid hastalığı belirtileri sorgulanmalıdır (50).

2.2.2.1. Ovulatuvar Fonksiyon

Ovulasyon bozuklukları, infertil çiftlerin %15'ini ve infertil kadınların %40'ını etkiler (5).

Prolaktinoma, en sık görülen hipofiz tümörüdür ve hiperprolaktineminin en sık karşılaşılan sebeplerinden biridir. Gebelik, laktasyon ve stres, fizyolojik olarak serum prolaktin konsantrasyonunu yükseltir. Dopamin antagonisti gibi ilaçlar, hipotiroidizm ve renal hastalıklar ise patolojik olarak serum prolaktin konsantrasyonunu arttırabilir. GnRH salınımını bozan hiperprolaktinemi, ovulatuvar disfonksiyona neden olur (57).

Pulsatil GnRH salınımı ve/veya hipotalamus-hipofiz etkileşimi bozulduğunda hipotalamik amenore meydana gelir. Psikolojik stres, aşırı egzersiz, yeme ve beslenme bozuklukları; hipotalamik amenorenin fonksiyonel nedenleri arasındadır. Fizyolojik nedenler ise postpartum dönem ve emzirmedir. Farmakolojik nedenler; opiatlar, anti-psikotikler ve anti-depresanlar olarak sıralanabilirken, psikiyatrik nedenler ise anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza olarak belirtilebilir (58).

2.2.3. Erkek İnfertilitesi

Üreme açısından herhangi bir patolojisi bulunmayan bir kadının karşı cinsiyetten bir bireyle bir yıl boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebeliğin oluşmaması, erkek infertilitesi olarak tanımlanır (59). İdiyopatik erkek infertilitesinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik,

Çevresel ve hormonal etkenlerin birlikte rol oynadığı düşnlmektedir. İdiyopatik erkek infertilitesinin en önemli nedenlerinden biri, sperm fonksiyonlarındaki hasardır ve bu sorunun tedavi edilmesi zordur (60). Oksidatif stres ile DNA fragmentasyonu, sperm işlevlerini olumsuz yönde etkileyebilir (61). Ancak, idiyopatik infertilite etiyolojisinde oksidatif stresin yeri olmadığını ne süren çalışmalar da yayımlanmıştır (62).

Döllenme anında, spermi çevreleyen hücre zarı, sekonder oositin hücre zarı ile akrozom bölgesinden birleşerek erir. Böylece, spermin oosit sitoplazması içerisine geçmesi sağlanır (63).

Sperm sayısı, fertilizasyonu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Dünya Sağlık rgt parametrelerine göre erkekteki sperm sayısı en az 20 milyon/ml olmalıdır. Azospermi, ejakülatta hiç sperm bulunmaması olarak tanımlanır. Ancak azospermi olgularında, testislerdeki küçük odaklarda spermatogenez devam etmektedir. Azospermi olguları, küçük spermatogenez odaklarından olgun spermlerin elde edilmesiyle tedavi edilebilir (64).

Vas deferens, epididim veya testis dokularından sperm elde etmek için birçok farklı yöntem söz konusudur. Uygulanacak yöntem, mevcut olanaklara ve hekimlerin deneyimine göre belirlenebilir. Ejaklatın santrifüj edilmesinden sonra hiç hareketli sperme ulaşılamazsa, epididimden veya testisten sperm elde etme tekniklerine başvurulabilir (65).

Erkek infertilitesi değerlendirilirken temel test olarak sperm analizi (spermiyogram) kullanılır. Sperm analizi, standart bir uygulama ile yapılmalıdır (66).

Yeterli sayıda hareketli spermin olması durumunda, erkek subfertilitesinde IUI ve IVF uygulamalarının başarılı olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla; anovulasyon, tubal faktör ve açıklanamayan infertilite dışındaki erkek faktörü olgularında da IUI ve IVF uygulamalarından faydalanılır olmuştur (67).

2.2.3.1. Sperm Analizinde Terminoloji

Sperm analizinde terminolojinin bilinmesi önemlidir (66):

Normozoospermi, ejakülat için belirlenen referans değerlere sahip olunmasıdır.

Oligozoospermi, sperm sayısının referans aralığından düşük olmasıdır.

Asthenozoospermi, sperm hareketliliğinin referans değerden daha düşük olmasıdır.

Teratozoospermi, sperm morfolojisinin referans değerden daha düşük olmasıdır.

Oligoasthenoteratozoospermia, sperm sayısının, hareketliliğinin ve morfolojisinin referans değerlerden daha düşük olmasıdır.

Azoospermi, ejakülatta hiç sperm bulunmamasıdır.

Aspermia, hiç ejakülat elde edilememesidir.

Değişken	Normal Parametre
Semen volümü (ml)	1.5
Total sperm sayısı	39 (milyon)
Sperm konsantrasyonu	15 (milyon/mL)
Total motilite	40 (%)
Progressive motilite	32 (%)
Vitalite	58 (canlı sperm, %)
Sperm morfolojisi	4 (normal formlar, %)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit	<1.0 (milyon / ml)
MAR testi	<50 (%)
Immunobead testi	<50 (%)
Seminal çinko	>2.4 (µmol/ejakülat)
Seminal fruktoz	>13 (µmol/ejakülat)
Seminal nötral glukozidaz	>20 (mU/ejakülat)

Şekil 2.3. . Normal Spermiyogram Parametreleri (66)

Tanım	Sperm sayısı (milyon/ml)
Azospermi	0
Şiddetli oligospermi	<1
Orta oligospermi	1-5
Hafif oligospermi	5-20
Normospermi	>20

Şekil 2.4. Sperm Konsantrasyonuna Göre Sınıflama (66)

2.2.4. Açıklanamayan İnfertilite

Sebebi açıklanamayan infertilite olgularında, kadındaki ovulasyonun ve utero-tubal faktörün ve yanı sıra erkek faktörünün de değerlendirilmesi gerekir (68). Etkilenmiş olgularda bekleme tedavisi, ovulasyon indüksiyonu, IUI ve IVF uygulanabilir. Amaç, belirli zamanda karşılaşılan oosit ve sperm sayısını arttırarak fekundabiliteyi yükseltmektir (69).

2.3. OVULASYONUN SAPTANMASI

Ovulasyon olup olmadığını belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2.3.1. Luteinizan Hormon

İdrardaki LH düzeyi, özel kitler yardımıyla ölçülebilir. Menstrüel siklus ortasında idrardaki LH seviyesinin yükselmesi, ovulasyonun belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir (70).

LH yükselmeye başladıktan 34-36 saat sonra ya da LH tepe noktasından 10-12 saat sonra ovulasyon meydana gelir. Ovulasyonun gerçekleştiğini gösteren en güvenilir bulgu, LH artışıdır. Testin ilk kez pozitif çıktığı gün ve takibindeki iki gün fertilitenin yüksek olduğu, koitus veya IUI yapılması için en uygun zaman aralığıdır (71).

2.3.2. Midluteal Serum Progesteron

Serum progesteron ölçümü; basit, minimal girişimsel, kolaylıkla uygulanabilir, güvenilir ve nispeten ucuz bir testtir. Ovulasyonla beraber, korpus luteumu oluşturan granüloza hücrelerinden progesteron salınımı gerçekleşir. Progesteron, foliküler fazda 1 ng/ml' nin altındadır ve LH artışıdan 12 saat önce az miktarda (1-2 ng/ml) yükselir. Progesteron seviyesi, ovulasyondan 7-8 gün sonra tepe noktasına ulaşır ve menstrüel kanama öncesinde düşer. Progesteron düzeyinin 3 ng/ml üstünde olması, ovulasyonun gerçekleştiğini gösterir (72).

Serum progesteron seviyesi ölçümü; 28 günlük siklusun midluteal fazında, progesteronun en yüksek seviyede olduğu 21. ile 23. günlerinde veya LH yükselmesinin 7. gününde yapılmalıdır (73).

2.3.3. Ultrasonografi

Uterus kavitesi, transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, histerosalpingografi (HSG) ve histeroskopi yardımıyla değerlendirilir (74). Hastalığın tanısını belirlemede etkin ve önemli yere sahip olan ultrasonografi, jinekoloji alanında uygun problemlerin kullanıma girmesi ile daha yüksek kalitede görüntüleme sağlamaktadır. Konvansiyonel transabdominal problemlerde bulunan 3,5-5 MHz frekansı, transvajinal problemlerde 5-7,5 MHz frekansına kadar arttırılmıştır. Bundan başka, prob ile görüntülenen organ arasındaki mesafenin daraltılması ile aksiyel çözünürlük ve frekansın yükseltilmesi ile lateral çözünürlük yükseltilmiştir (75). Transvajinal ultrasonografinin, uterus patolojilerini %80 doğrulukla saptayabildiği bildirilmiştir (76).

2.3.4. Histerosalpingografi

HSG, infertiliteyi değerlendirmek için uzun yıllardır uygulanan güvenilir bir yöntemdir (77). Dünya Sağlık Örgütü, tubal açıklığı ve patolojileri görüntülemek için yararlanılan bu görüntüleme yönteminin uygulanmasını, infertil kadınların temel değerlendirmesinde önermektedir (78). İleri düzey uterus değerlendirmesinde ise transvajinal ultrasonografi ve HSG sonrası histeroskopik görüntüleme yapılır (79).

HSG, uterus kavitesini ve Fallop tüplerini görüntülemek için kullanılır. Ancak, uterus kavitesi içindeki lezyonların yapısı, uterus duvarları, uterus serozasının sınırları ve overler konusunda yeterli düzeyde bilgi veremez (80).

HSG, menstrüel kanama kesildikten sonra, erken foliküler fazda, bir başka ifadeyle menstrüel siklusun 7.-10. gün aralığında, radyoopak maddenin transservikal, transuterin ve transtubal geçişinin floroskopi sayesinde izlenmesi ile yapılan bir işlemdir (81). HSG çekiminde, yağda ya da suda eriyen opak maddeler kullanılır. Suda eriyen çözeltiler ile daha net bir görüntü sağlanabilirken yağda eriyen çözeltiler ile gebelik elde etme şansı arttırılabilir (82,83). HSG uygulamalarında enfeksiyon riski %1 ile %4 arasında değişmekle birlikte distal tubal oklüzyon eşlik ettiğinde bu oran %10'a kadar çıkar (84). HSG uygulanan ve ovulasyon bozukluğu bulunmayan kadınların ortalama %30'unun, işlemi takip eden 6 ay içinde gebe kaldığı bildirilmiştir (85).

2.3.5. Laparoskopi

Tubal/peritoneal ve uterin bozukluklar, infertilite olgularının % 22'sini etkiler (73). Bu bozuklukların ilk basamak değerlendirmesinde HSG kullanılırken, tubal/peritoneal faktörlerin kesin tanısında laparoskopiden yararlanılır ve uterus kavitesinin görüntülenmesinde histeroskopi altın standart olarak kabul edilir (50).

Tanısal laparoskopi, infertilite olgularının ileri değerlendirmesinde kullanılır. Pelvik yapışıklıklar, endometriyozis mevcudiyeti ve varsa yaygınlığı, uterus anomalileri, Fallop tüplerinin ve overlerin yapıları, laparoskopi ile belirlenir. Kadın infertilitesinde tubal-peritoneal faktör araştırılırken öncelikle HSG uygulanmalı ve sonrasında laparoskopi yapılmalıdır (86).

HSG görüntülemesinde tek veya çift taraflı tubal tıkanıklık olan veya bu durumdan şüphelenilen olgularda ve ayrıca sebebi açıklanmayan infertilite olgularında laparoskopi yapılması önerilir (87, 88).

2.3.6. Histeroskopi

İnfertil hastalarda, anestezi ihtiyacı olmaksızın, ayaktan, uterus kavitesini doğrudan görüntülemek ve uterus patolojilerini değerlendirmek için histeroskopi yapılabilir (89). Histeroskopi; servikal kanaldan giriş yapılarak, uterus kavitesine endoskopun ilerletilmesi ve distansiyon medyumunun instilasyonu ile görünürlüğün sağlanması işlemidir (90).

2.3.7. Serum İnhibin B

Preantral follikül düzeyinden itibaren overdeki granüloza hücrelerinden inhibin B salınımı başlar. Serum inhibin B düzeyi, büyüyen follikül havuzunun boyutu ve dolayısıyla over rezervi için bir göstergedir (91). İnhibin B, foliküler fazda küçük antral foliküllerden salındığı için over rezervi düşük olan kadınlarda düşük seviyede saptanır. Menstrüel siklusun üçüncü gününde serum inhibin B düzeyi 45 pg/ml ve altında ölçülen kadınlarda gebe kalma oranı düşüktür. Serum inhibin B düzeyleri, GnRH ve FSH etkisi ile değişkenlik gösterdiği için bu testin güvenilirliği sınırlıdır (92).

2.3.8. Anti-Müllerian Hormon

Anti-Müllerian hormon (AMH), erkekte testislerdeki Sertoli hücrelerinden salgılanır. Kadınlarda ise, gelişmekte olan foliküllerdeki granüloza hücrelerinden AMH açığa çıkar. Kadınlarda ölçülen serum AMH düzeyleri, küçük antral folikül sayısı ile doğru orantılıdır. Kadınlardaki AMH düzeyi, puberte döneminde artmaya başlayarak doğurganlık döneminde tepe noktasına ulaşır ve menopoza dönemi ile

birlikte düşüşe geçer. Folikülogenez sürecinde, primordial folikül evresinden preantral folikül evresine geçilirken AMH etkin rol alır (93).

İnfertilite değerlendirmesinde; over yanıtını, over rezervini ve luteal fazı öngörmek için serum AMH seviyelerinden yararlanılabilir. Erken over yetmezliği olan olgularda serum AMH düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktür. Serum AMH seviyelerinin, overlerdeki folikül rezervini temsil ettiği düşünülmektedir. Serum AMH ölçümü, IVF uygulanması planlanan olgularda, gonadotropin stimülasyonuna verilecek over yanıtını tahmin etmek için de kullanılabilir (94).

2.3.9. Antral Folikül Sayısı

Erken foliküler fazda, transvajinal ultrasonografi kullanılarak antral folikül sayısı belirlenebilir. Bu değer, over rezervinin bir göstergesidir ve kontrollü hiperstimülasyona verilecek over yanıtı hakkında fikir sahibi olmayı sağlar (95).

Over rezervi, antral folikül sayısı ile doğru orantılıdır. Antral folikül sayısı artıkça gonadotropinlerle yapılan hiperstimülasyona verilen over yanıtı da iyileşir (96). Yaş ve menstrüel siklusun 3. gününde ölçülen serum FSH düzeyi ile kıyaslandığında, antral folikül sayısı, kontrollü ovaryan hiperstimülasyona verilecek over yanıtını daha iyi öngörür (97). Buna karşılık; antral folikül sayısı, gebe kalma şansını, gebelik kaybı riskini ve canlı doğum şansını tahmin etmek için yeterli değildir (98).

2.3.10. Salin İnfüzyon Sonografi

Ultrasonografi, uterus leiomyomlarının ilk basamak değerlendirmesi için kullanılır. Salin infüzyon ultrasonografi ise submukoz yerleşimli myomların tanısında ve görüntülenmesinde etkilidir. Ayrıca, poliplerin, uterus içi yapışıklıkların ve doğumsal uterus anomalilerinin saptanmasında, salin infüzyon sonografisi, ultrasonografiden daha başarılıdır (99).

2.4.OVULASYON İNDÜKSİYONU

İnfertilite sebebi ile başvuran kadınların dörtte birinde anovulasyon mevcuttur. Anovulatuvar kadınlarda uygulanan ovulasyon indüksiyonu, overi uyarmayı ve fertilizasyon için en az bir folikül gelişimi sağlamayı amaçlar. Klomifen sitrat, ovulasyon indüksiyonu için ilk tercihtir. Klomifen sitrata yanıt vermeyen olgularda aromataz inhibitörleri, gonadotropinler ve kombine rejimler kullanılabilir (100).

Açıklanamayan infertilite olgularında yeterli bekleme süresi tanınarak gebelik elde edilebilir. Sık olarak kullanılan tedavi protokolü; zamanlanmış ilişki veya ovulasyon indüksiyonu sonrası IUI uygulanmasıdır. Klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri gibi oral ajanlar veya gonadotropinler, ovulasyon indüksiyonu için kullanılabilir. Gonadotropinlerle uygulanan ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik ve hiperstimülasyon sendromu olmamasına dikkat edilmelidir.

Açıklanamayan infertilite olgularında uygulanan ovulasyon indüksiyonu, olgun folikül sayısını arttırmayı amaçlar. Bu olgularda ovulasyon indüksiyonu/IUI uygulanmadan doğrudan IVF yönteminden yararlanılması daha maliyet etkin olabilir. Dolayısıyla, açıklanamayan infertilite olgularında, infertilte süresi, kadın yaşı, over rezervi ve spermiyogram parametreleri gibi faktörlerin gözden geçirilmesi ve sayılan faktörlere göre tedavinin bireyselleştirilmesi gerekir (101).

2.4.1. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat, östrojen düzeyi normal aralıkta seyrettiği halde ovulasyonu seyrek ve gebe kalma yeteneği normale oranla az olan kadınlarda ovulasyon

indüksiyonu için kullanılır. Klomifen sitrat, birçok folikülün gelişmesine, ovaryan hiperstimülasyona ve çoğul gebeliğe neden olabilir (102).

Yapısal benzerliği nedeniyle tüm vücuttaki östrojen reseptörlerine bağlanabilen klomifensitrat, östrojen reseptörlerini bloke ederek etkisini gösterir. Klomifen sitratın östrojen reseptörlerine bağlanması, saatler veya haftalar sürebilir. Hücre çekirdeği üzerinde bulunan östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışan klomifen sitrat, östrojen etkisini baskılar. Bu baskılama, hipotalamus – hipofiz sisteminde gerçekleşince, östrojenin negatif geri besleme etkisi ortadan kalkacağı için hipofizden FSH ve LH salınımı artar (102).

Sağlıklı kadına klomifensitrat verilmesi ile gonadotropin salınım sıklığı artar; ancak, gonadotropin salınım büyüklüğü değişmez. Polikistik over sendromu olgularına klomifen sitrat verildiğinde ise, gonadotropin salınım sıklığı ve büyüklüğü birlikte artar (103).

Bazal östrojen seviyesi normal olup ovulasyonu düzensiz gerçekleşen veya hiç gerçekleşmeyen kadınlarda ilk basamak tedavi, klomifen sitrat uygulanarak gonadotropin salınımının arttırılmasıdır (104).

Klomifen sitrat tedavisinden en fazla yarar sağlayan olgular, anovulatuvar infertil kadınlardır. Klomifen sitrat, dolaşımdaki östrojen düzeyi gonadotropinler üzerinde negatif geri besleme yapabilecek seviyedeysen etkili olur. Ancak klomifen sitrata yanıt verebilecek seviyedeki östrojeni tespit etmek zordur. Progesteron uygulamasından sonra görülen çekilme kanaması, dolaşımdaki östrojen seviyesi hakkında fikir verebilir. Klomifen sitrat, ovulatuvar infertilitede kullanıldığında ise birden çok folikül gelişimini uyarır ve olası bir ovulasyon bozukluğunu düzeltir. Böylece, gebelik oluşmasını sağlayabilir (105).

Menstrüel siklusun 3-5. günleri arasında, klomifen sitrat tedavisine başlanabilir. Oligomenore veya amenoreli olgularda ise, tedavi başlangıcı, herhangi bir gün olabilirse de genellikle progesteron çekilme kanaması yaptırdıktan sonra klomifen sitrat tedavisine başlanması tercih edilir. İlk siklusta, 50 mg/gün dozundaki ilaç, 5 gün süresince uygulanır. Ovulasyon gerçekleşmezse, devam eden sikluslarda ilaç dozu 50 mg/gün arttırılır. Literatürde günlük dozun en fazla 250 mg olabileceği düşüncesi kabul görse de, 150 mg/gün dozunda ovulasyonun gerçekleşmediği görüldüğünde ilacı değiştirmek daha uygun bir seçenektir. Ovulasyonun gerçekleştiği görüldükten sonra altı siklus klomifen sitrat uygulanabilir. Ovulasyonun gerçekleştiği etkin doz belirlendiğinde, ilaç dozunu değiştirmeye gerek kalmaz (103,104).

Ovulasyonun gerçekleşmesi için gereken klomifen sitrat dozunu, vücut ağırlığını temel alarak tahmin etmek için güvenilir bir yöntem değildir. Bunun nedeni, klomifen sitratın yağ dokusunda depolanmamasıdır. Dolayısıyla, klomifen sitrata yanıt alınamayan obez kadınlarda, bu yanıtsızlığın sebebi, büyük ihtimalle hiperandrojenemi ve/veya hiperinsülinemidir. Klomifen sitrat, FSH ve LH salınımını tetikler. Aşırı düzeyde artmış LH düzeyi veya klomifen sitratın servikal mukus ve endometrium üzerine olan anti-östrojenik etkileri, gebeliğin oluşmamasında etkilidir. İyi bir gebelik prognozu için endometrial kalınlık 8 mm değerini aşmalıdır (106).

Klomifen sitrat ile uygulanan ovulasyon indüksiyonu sonucunda %60-90 oranında ovulasyon görülmüştür. Ovulasyon sağlanan tedavilerde siklus başına gebelik oranı %15'tir. Oligomenoreik kadınlara göre amenoreik kadınların gebe kalma oranları daha fazladır (104). Elde edilen gebeliklerin büyük kısmı, 6 aylık ovulatuar siklus sonunda oluşur. Tedavinin 12 ay sürdüğü olgularda gebelik başarısı azalır (102).

Klomifen sitratın yan etkileri sık görülmekle birlikte tedaviyi kesecek kadar güçlü yan etkiler nadiren kaydedilir. Yan etkilerin oluşumunda ilaç dozunun etkisi yoktur. Yan etkilerin çoğunun altında yatan neden psödo-hipoöstrojenik durumdur.

Karşılaşılan yan etkiler; vazomotor semptomlar (%10), abdominal gerginlik (%6), bulantı- kusma (%2), memelerde hassaslık (%2), görme bozukluğu (%2), baş ağrısı (%1), saçlarda kuruma ve dökülme (%0.3) ve psikolojik belirtiler olarak sıralanabilir (107).

Hirşutizm ya da hiperandrojenizm olguları, klomifen sitrat tedavisine karşı direnç gösterir. Bu olgularda, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) değerine bakılmaksızın tedaviye dekzametazon eklenmesi gebelik oranını artırır. Dekzametazon, adrenotropik hormonun gece tepe noktasına ulaşmasını önleyerek adrenal bezlerden androjen salınımını azaltır. Genel olarak önerilen tedavi, gece yatmadan önce, 0.5 mg dozunda dekzametazonun bir ay süresince ya da ovulasyon sonrası 6 gün boyunca uygulanmasıdır. Ayrıca, menstrüel siklusun 5. ile 14. günleri arasında, 2 mg dozunda dekzametazon uygulandığında, yan etkilerde artış olmaksızın olumlu sonuçlar elde edilebilir (108).

Ovulasyon indüksiyonu planlanan olgularda, galaktore veya hiperprolaktinemi varlığında bromokriptin kullanımı için endikasyon mevcuttur. Klomifen sitrata yanıt vermeyen olgularda, prolaktin seviyeleri normal aralıkta seyrediyorsa ve galaktore yoksa bromokriptin kullanılması tartışmalıdır (109).

Metformin, tip 2 diabetes mellitusta oral yolla kullanılan ve biguanid yapısında olan anti-hiperglisemik bir ilaçtır. Karaciğerde glukoneogenezi baskılar ve böylece periferik reseptörlerin insülin duyarlılığını artırarak serum insülin düzeyini düşürür (110).

Hiperandrojenemi, insülin direnci ile ilişkili olarak artar ve böylece ovulasyonu baskılayabilir. Hiperandrojenizmle birlikte insülin direnci saptanan ve ovulasyonu olmayan polikistik over sendromu olgularında, klomifen sitrat ile birlikte

metformin verilmesi ovulasyon oranını arttırır ve servikal mukusu olumlu yönde etkileyebilir (111).

2.4.2. Gonadotropinler

Hipotalamus ve hipofizi devreden çıkaran gonadotropinler, overler üzerine doğrudan etki ederek ovulasyonu uyarırlar. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanacak olgularda; prematür over yetmezliği olmamalı, anovulasyon saptanmalı, tubal ve uterin patolojiler dışlanmalı ve semen analizi dikkate alınmalıdır. Ek olarak, eşlik eden endokrinolojik bozukluklar tedavi edilmelidir. Gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu için önceden belirlenmiş sabit bir tedavi planı bulunmamaktadır. Tedavi planı, hastadan hastaya, uygulanan ilaç dozuna verilen yanıtla göre değişkenlik gösterebilir. Genellikle gonadotropinlerin 7 ila 14 gün boyunca uygulanması sonrası folikül stimülasyonu sağlanır. Uygulanan ilaca verilen yanıt, gelişen foliküllerden açığa çıkan östradiol miktarı ile belirlenir. Bu sebeple, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu uygulanırken, transvajinal ultrasonografi yardımıyla folikül sayısı ve büyüklüğü kaydedilmeli ve serum östradiol seviyeleri ölçülmelidir. Gonadotropinlerle ovulasyon oranı %80 ve gebelik oranı %45 olarak bildirilmiştir (112).

GnRH, hipotalamusta bulunan arkuat nukleusta yer alan hücreler tarafından salgılanan bir dekaeptittir. GnRH, hipofiz ön lobundaki reseptörlerine bağlanarak FSH ve LH salınımını uyarır. Eş zamanlı FSH ve LH uygulamasından en çok yarar sağlayan olgular, hipotalamik hipogonadotropik amenoresi olan kadınlardır (113).

Kronik düşük doz protokolü, FSH dozunun overlerde follikül gelişimini kısıtlayarak tek folikül gelişimine izin verecek seviyede kalmasını amaçlar. Bu protokolde, 37.5-75 IU dozunda FSH uygulanarak ovulasyon indüksiyonu başlanır. İlk ultrasonografi değerlendirmesi, tedavinin 7. ile 10. günleri arasında yapılmalıdır. Tedavi başladıktan sonraki ilk değerlendirmede, 10 mm'den büyük folikül gelişimi

ve östradiol seviyesinde artış görülürse ilaç dozu %50 artırılarak klinik izleme devam edilir. Sonraki tedavi siklusunda bir önceki siklusta yanıt alınan dozdan başlanır. Kronik düşük doz protokolünde, stimülasyon süresi daha uzun olmasına karşılık, monofoliküler gelişim ve ovulasyon daha etkin olarak gerçekleşir ve ovaryan hiperstimülasyon riski daha düşüktür (114).

Step down protokolü, doğal menstrüel siklusu taklit etmeyi amaçlar. Bu protokolde, dominant folikülün seçilmesi sağlanır ve ardından FSH uyarısı azaltılarak arkada kalan foliküller atreziye uğratılır. Tedavide 100-150 IU dozunda rekombinan FSH başlanır ve 10 mm çapında folikül elde edilince ilaç dozu 25-37.5 IU azaltılır. Dominant folikül çapı 14 mm olduğunda FSH dozu yarıya indirilir ve HCG gününe kadar aynı dozda tedaviye devam edilir. Step down protokolü, fizyolojik FSH seviyesini daha iyi taklit eder ve foliküller daha hızlı gelişir (115).

2.4.3. Kломифen Sitrat ve Gonadotropin Kombinasyonu

Kломифen sitrat tedavisine direnç gösteren ve açıklanamayan infertilitesi olan olgular, kломифen sitratın ve gonadotropinlerin ardışık uygulanmasından fayda sağlayabilir. Normal siklusta, kломифen sitrat (50-100 mg/gün) uygulamasını takip eden son gün veya ertesi gün düşük doz gonadotropin tedavisi (75 IU) başlanarak devam ettirilir. Gonadotropin uygulaması için rekombinan FSH veya insan menopozal gonadotropini tercih edilebilir (116).

2.4.4. Tamoksifen

Tamoksifen, meme kanseri tedavisi için geliştirilmiş bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Kломifensitrata olan yapısal benzerliği nedeniyle ovulasyon indüksiyonu amacıyla da kullanılabilir (117). Kломifen sitrat ile karşılaştırıldığında, endometriumda ve servikal mukustaki anti-östrojenik etkinliği tamoksifene göre

daha azdır (118). Ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat ve tamoksifen uygulanan olguların ovulasyon oranlarında farklılık kaydedilmemiştir. Bu nedenle, tamoksifen, klomifen sitrata alternatif olarak kullanılabilir (119).

2.4.5. Letrozol

Letrozol, androjenlerin östrojene dönüşmesini sağlayan aromataz enzimini baskılar. Klomifen sitrat ve letrozol karşılaştırıldığında, letrozol uygulanan olgularda, HCG günü östradiol seviyesi düşük saptanmış olsa da, gebelik ve ovulasyon oranlarında bir değişiklik belirlenmemiştir. Bu nedenle, anovulasyon olgularında ovulasyon indüksiyonu uygulanırken klomifen sitrata seçenek olarak letrozol kullanılabilir (120,121).

2.5.İNTRAUTERİN İNSEMINASYON

Açıklanamayan infertilite, hafif - orta derecede erkek faktörü, ovulasyon bozukluğu, hafif endometriozis ve servikal faktör olgularında; her iki Fallop tüpünün açık olduğu kanıtlandığında IUI uygulanabilir. IUI işleminde kullanılmak üzere ileri hareketli sperm elde etmek amacıyla, semen örneği içerisindeki seminal plazma, debris, ölü spermler, anormal spermler, lökositler ve diğer hücreler, özel yıkama işlemleri uygulanarak ayrıştırılır. Düşük maliyetli ve kısmen daha az girişimsel bir yardımcı üreme tekniği olan IUI için siklus başına başarı oranı en az %5 ve en çok %70 olarak belirlenmiştir. Tüm etyolojik faktörler göz önünde bulundurulduğunda, klinik gebelik oranı, %10 ile %20 arasında değişir. IUI başarısını pek çok faktör etkiler. Bu faktörler; kadın ve erkek yaşı, infertilite tipi ve süresi, HCG gününde antral folikül sayısı ve endometrium kalınlığı, sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi, erkek için cinsel perhiz süresi, ovulasyon indüksiyon ajanları, sperm hazırlama teknikleri, IUI sayısı ve kateter tipi olarak sıralanabilir (122).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK ONAY

Bu çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu prospektif çalışma; kломifen sitrat, letrozol ve gonadotropin uygulanan ovulasyon indüksiyonu sikluslarında, erken foliküler dönem progesteron düzeylerinin gebelik şansını öngörme gücünü belirlemeyi amaçlamıştır.

3.3. ÇALIŞMA TASARIMI

Ocak 2018 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine infertilite nedeniyle başvuran 125 çift çalışma kapsamına alındı. İnfertilite; daha önce hiç gebeliği olmayan çiftler için en az bir yıl, daha önce en az bir gebeliği olan çiftler için en az altı ay korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlandı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; kadın yaşının 40 yıldan küçük olması, erkek yaşının 40 yıldan küçük olması ve ovulasyon indüksiyonu veya IUI için endikasyon bulunması olarak belirlendi. Ovulasyon indüksiyonu için endikasyonlar; anovulasyon, uterin faktör, tek taraflı tubal faktör ve hipogonadotropik hipogonadizm olarak kabul edildi. Açıklanamayan infertilite, servikal faktör ve hafif erkek faktörü ise IUI endikasyonları olarak sıralandı.

Kadın yaşının 40 yıl veya daha büyük olması, erkek yaşının 40 yıl veya daha büyük olması ve IVF için endikasyon bulunması, çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak saptandı. Kötü over rezervi, bilateral tubal tıkanıklık, endometriozis ve şiddetli erkek faktörü (azospermi veya şiddetli oligoastenoteratozoospermi) ise IVF endikasyonları olarak belirlendi. Açıklanamayan infertilite tanısı konulmuş ve daha önce en az üç kez IUI uygulanmış olgularda da IVF endikasyonu bulunduğu kabul edildi.

Çalışmaya alınan çiftler için kadın yaşı, erkek yaşı, kadının eğitim durumu, erkeğin eğitim durumu, kadının mesleği, erkeğin mesleği, evlilik süresi, infertilite süresi ve infertilite tipi ile ilgili veriler kaydedildi. Bundan başka, eşlerin tıbbi ve cerrahi öyküleri, kadının obstetrik geçmişi (gravidite, parite, abortus ve küretaj) ve mevcutsa, daha önce uygulanan infertilite tedavileri sorgulandı. Kadınların boyları ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri aşağıdaki bağıntıya göre hesaplandı: Vücut kitle indeksi (kg/m^2) = Vücut ağırlığı (kg) / Boy² (m^2)

Çalışmaya alınan kadınlara, ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat, letrozol veya gonadotropin uygulandı.

3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Jinekolojik muayeneyi, ultrasonografi görüntülemesini ve laboratuvar çalışmalarını içeren klinik değerlendirme, amenoresi olan kadınlar haricinde, menstrüel döngünün erken foliküler döneminde gerçekleştirildi. Amenoresi olan kadınlarda ise progesteron çekilme kanamasının ilk üç günü içinde klinik değerlendirme tamamlandı. Çalışmaya alınan tüm kadınlarda dorsal litotomi pozisyonunda jinekolojik muayene uygulandı ve 3.5 ve 5 mHz frekansında transvajinal problara sahip ultrasonografi cihazı (Voluson 730 Expert, GE Healthcare, UK) kullanılarak görüntüleme yapıldı. Bu görüntülemelerde, her iki over için antral folikül sayısı belirlendi.

Tüm olgularda, menstrüel siklusun ilk beş günü içinde, sekiz saat devam eden açlık sonrası, standart flebotomi tekniğiyle venöz kan örnekleri toplandı. Serum FSH, LH, östradiol, prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), tiroksin ve progesteron düzeyleri otomatik elektrokemiluminesens sistemi (Elecsys 2010, Roche Sağlık Hizmetleri, Basel, İsviçre) kullanılarak ölçüldü. Serum prolaktin düzeyinin 25 ng/ml üzerinde bulunduğu olgulara hiperprolaktinemi tanısı konuldu. Serum progesteron seviyesinin 1.5 ng/ml üzerinde ölçülmesi, erken foliküler dönem progesteron yüksekliği olarak kabul edildi.

Klinik gebelik, transvajinal ultrasonografi kullanılarak uterus kavitesi içine yerleşmiş bir gebelik kesesi içinde kalp atımı olan bir embryonun görüntülenmesi olarak tanımlandı. Devam eden gebelik ise ilk üç ayını (trimesterini) canlı olarak tamamlamış gebelik olarak belirlendi. Gebeliğin ilk 12 haftası içinde meydana gelen ölüm veya düşük ise ilk trimester gebelik kaybı olarak kabul edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan veriler, bilgisayar ortamında Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı sürüm 22.0 (SPSS, SPSS IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (aralık: minimum-maksimum) olarak ifade edilirken sürekli olmayan değişkenler, sayı veya yüzde olarak belirtildi. Veri dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi yardımıyla sınılandı. Karşılaştırmalar için bağımsız örneklem t testi, ki-kare testi ve Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Klinik gebelik ve devam eden gebelik oluşumu için bağımsız göstergeleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Çift taraflı varsayımlarda p değerlerinin 0.05'ten olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma tamamlandıktan sonra gerçekleştirilen *post hoc* güç analizi, çalışmanın kohort büyüklüğünün (n=125), 0.05 düzeyinde istatistiksel önemi belirlemek için %77.8 güce sahip olduğunu gösterdi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1, çalışmaya katılan 125 infertil kadına ait demografik ve klinik özellikleri özetlemektedir. Buna göre; çalışmaya alınan kadınların ortalama yaşı 27.1 ± 4.8 yıl, ortalama vücut kitle indeksi $25.23 \pm 3.97 \text{ kg/m}^2$, ortalama graviditesi 0.6 ± 0.2 , ortalama paritesi 0.3 ± 0.1 ve ortalama abortus sayısı 0.3 ± 0.1 olarak hesaplandı. Çalışma kapsamında incelenen kadınların %70.4'ü (n=88) ilköğretim mezunu iken %94.4'ü (n=118) ev hanımıydı. Yalnızca 14 kadında (%11.2) kronik hastalık bulunmaktayken 14 kadının (%11.2) daha önce en az bir kez cerrahi operasyon geçirdiği öğrenildi. Çalışmaya alınan kadınlarda sağ ve sol over için ortalama antral folikül sayıları sırasıyla 6.17 ± 2.68 ve 6.64 ± 2.81 olarak saptandı. Bu kadınlar için ortalama bazal serum FSH, LH ve östradiol düzeyleri sırasıyla $6.41 \pm 2.45 \text{ mIU/ml}$, $9.33 \pm 4.83 \text{ mIU/ml}$ ve $43.87 \pm 19.88 \text{ pg/ml}$ olarak ölçüldü. Benzer biçimde, kadın katılımcıların ortalama bazal TSH, tiroksin ve prolaktin seviyeleri sırasıyla $2.01 \pm 1.10 \text{ µIU/ml}$, $1.24 \pm 0.15 \text{ ng/dl}$ ve $16.85 \pm 7.42 \text{ ng /ml}$ olarak kaydedildi. Çalışmada incelenen kadın katılımcıların erken foliküler dönem serum progesteron düzeylerinin ortalaması ise $1.01 \pm 0.43 \text{ ng/ml}$ olarak hesaplandı.

Tablo 4.2, çalışmaya katılan 125 kadının eşlerine ait demografik ve klinik özellikleri göstermektedir. Buna göre, kadın katılımcıların eşlerinin ortalama yaşı 29.8 ± 4.9 yıl olarak bulundu. Katılımcıların eşlerinin %90.4'ü (n=113) lise mezunu iken yalnızca %5.6'sı (n=7) herhangi bir işte çalışmıyordu. On dört katılımcının eşinde (%11.2) kronik hastalık bulunmaktayken 17 katılımcının eşine (%13.6) daha önce en az bir kez cerrahi operasyon uygulandığı öğrenildi. Katılımcıların eşlerinin spermiogram sonuçları değerlendirildiğinde, ortalama sperm sayımı, sperm sayısı, total motilite, progresif motilite ve Kruger morfolojisi değerleri sırasıyla 62.77 ± 20.80 milyon, 23.54 ± 7.93 milyon/ml, %46.9±7.6, %34.6±5.6 ve %7.8±2.2 olarak belirlendi.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan kadınların demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama±Standart sapma (Min-Maks) Sayı (%)
Yaş (yıl)	27.1±4.8 (20-38)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	25.23±3.97 (18.94-39.26)
Gravidite	0.6±0.2 (0-5)
Parite	0.3±0.1 (0-3)
Abortus	0.3±0.1 (0-3)
<u>Eğitim durumu</u>	
İlköğretim	88 (%70.4)
Lise	30 (%24.0)
Üniversite	7 (%5.6)
<u>Meslek durumu</u>	
Ev hanımı	118 (%94.4)
Çalışmıyor	7 (%5.6)
<u>Kronik hastalık</u>	
Diabetes mellitus	7 (%5.6)
Ailevi Akdeniz ateşi	5 (%4.0)
Crohn hastalığı	2 (%1.6)
<u>Geçirilmiş cerrahi</u>	
Laparoskopi	5 (%4.0)
Kulak ameliyatı	5 (%4.0)
Appendektomi	3 (%2.4)
Kolesistektomi	2 (%1.6)
Antral folikül sayısı (sağ over)	6.17±2.68 (2-15)
Antral folikül sayısı (sol over)	6.64±2.81 (3-16)
Bazal FSH (mIU/ml)	6.41±2.45 (2.96-16.99)
Bazal LH (mIU/ml)	9.33±4.83 (1.20-23.0)
Bazal östradiol (pg/ml)	43.87±19.88 (5-120)
Bazal TSH (µIU/ml)	2.01±1.10 (0.30-4.80)
Bazal tiroksin (ng/dl)	1.24±0.15 (0.66-1.54)
Bazal prolaktin (ng/ml)	16.85±7.42 (6.5-35.66)
Erken foliküler progesteron (ng/ml)	1.01±0.43 (0.28-1.88)

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan kadınların eşlerinin demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama±Standart sapma (Min-Maks) Sayı (%)
Yaş (yıl)	29.8±4.9 (22-40)
<u>Eğitim durumu</u>	
İlköğretim	4 (%3.2)
Lise	113 (%90.4)
Üniversite	8 (%6.4)
<u>Meslek durumu</u>	
Çalışıyor	121 (%96.8)
Çalışmıyor	4 (%3.2)
<u>Kronik hastalık</u>	
Diabetes mellitus	4 (%3.2)
Hipertansiyon	3 (%2.4)
Depresyon	3 (%2.4)
Behçet hastalığı	2 (%1.6)
<u>Geçirilmiş cerrahi</u>	
Varikoselektomi	7 (%5.6)
Appendektomi	6 (%4.8)
Kolesistektomi	4 (%3.2)
<u>Spermiogram parametreleri</u>	
Sperm sayısı (milyon)	62.77±20.80 (10-92)
Sperm sayısı (milyon/ml)	23.54±7.93 (3.5-34.5)
Total motilite (%)	46.9±7.6 (26-66)
Progresif motilite (%)	34.6±5.6 (12-42)
Kruger morfolojisi (%)	7.8±2.2 (2-2)

Tablo 4.3, çalışmaya katılan 125 çiftin demografik ve klinik özelliklerini listelemektedir. Buna göre, çiftlerin ortalama evlilik süresi, 5.8±3.8 yıl iken ortalama infertilite süresi, 4.6±3.7 yıl olarak hesaplandı. Çiftlerin %62.5'inde (n=55) primer infertilite ve %37.5'inde (n=33) sekonder infertilite mevcuttu. İnfertilite nedenleri ise, 63 çiftte anovulasyon (%71.6), on çiftte uterin faktör (%11.4), on çiftte hiperprolaktinemi (%11.4), dokuz çiftte tubal faktör (%10.2), sekiz çiftte erkek faktörü (%9.1) ve bir çiftte hipogonadotropik hipogonadizm (%1.1) olarak belirlendi. Bundan başka, 42 çiftte (%47.7) daha önce ovulasyon indüksiyonu uygulandığı öğrenildi. Ovulasyon indüksiyonu için 34 çiftte (%28.6) klomifen sitrat, beş çiftte (%5.7) rekombinant gonadotropin ve üç çiftte (%3.4) letrozol tercih edilmişti.

Çalışmaya kapsamında, 125 çiftin 48'ine (%38.6) klomifen sitrat, 33'üne (%26.4) letrozol ve 44'üne (%35.2) rekombinan gonadotropin verilerek ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Çalışmaya alınan 125 çiftin 66'sına (%52.8) ilk ovulasyon indüksiyonu siklusu gerçekleştirilirken 38'sine (%30.4) ikinci ovulasyon indüksiyonu siklusu, 17'sine (%13.6) üçüncü ovulasyon indüksiyonu siklusu ve 4 çiftte (%3.2) dördüncü ovulasyon indüksiyonu siklusu tamamlandı. Çalışmada incelenen 125 çiftin 44'ünde (%35.2) IUI uygulanırken 81'inde (%64.8) IUI uygulanmadı. Ovulasyon indüksiyonu uygulamaları sonucu 125 çiftin 41'inde (%32.8) klinik gebelik elde edildi ve 33 çiftte (%26.4) gebelik durumu devam etti. Buna karşılık, ovulasyon indüksiyonu uygulanarak gebelik elde edilen 8 çiftte (%6.4), ilk trimester sırasında gebelik kaybı gerçekleşti.

Tablo 4.4, ovulasyon indüksiyon uygulamaları sonucu klinik gebelik elde edilemeyen 84 kadın ile klinik gebelik elde edilen 41 kadını demografik ve klinik özellikler bakımından karşılaştırmaktadır. Buna göre; klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen kadınlar, yaş, gravidite, eğitim durumu, meslek durumu, kronik hastalık ve geçirilmiş cerrahi bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.169$, $p=0.772$, $p=0.611$, $p=0.761$, $p=0.549$ ve $p=0.502$). Klinik gebelik elde edilemeyen kadınlarla karşılaştırıldığında; klinik gebelik elde edilen kadınların ortalama vücut kitle indeksleri anlamlı olarak düşüktü ($26.06 \pm 4.34 \text{ kg/m}^2$ vs $24.29 \pm 3.30 \text{ kg/m}^2$, $p=0.037$), ortalama pariteleri anlamlı olarak azdı (0.6 ± 0.2 vs 0.2 ± 0.1 , $p=0.026$) ve ortalama abortus sayıları anlamlı olarak fazlaydı (0.13 ± 0.03 vs 0.31 ± 0.02 , $p=0.034$). Klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen kadınlar, sağ ve sol overdeki antral folikül sayımları bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.580$ ve $p=0.492$). Öte yandan, klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen kadınların ortalama serum bazal FSH, LH, östradiol, TSH, tiroksin ve prolaktin seviyeleri istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.410$, $p=0.872$, $p=0.767$, $p=0.784$, $p=0.073$ ve $p=0.067$). Klinik gebelik elde edilemeyen kadınlarla karşılaştırıldığında; klinik gebelik elde edilen kadınların ortalama erken foliküler dönem serum progesteron düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($1.29 \pm 0.27 \text{ ng/ml}$ vs $0.69 \pm 0.33 \text{ ng/ml}$, $p=0.001$).

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan çiftlerin demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama±Standart sapma (Min-Maks) Sayı (%)
Evlilik süresi (yıl)	5.8±3.8 (1-5)
İnfertilite süresi (yıl)	4.6±3.7 (1-15)
<u>İnfertilite tipi</u>	
Primer infertilite	78 (%62.4)
Sekonder infertilite	47 (%37.6)
<u>İnfertilite nedeni</u>	
Anovulasyon	90 (%72.0)
Uterin faktör	14 (%11.2)
Tubal faktör	13 (%10.2)
Erkek faktörü	11 (%9.1)
Hiperprolaktinemi	14 (%11.2)
Hipogonadotropik hipogonadizm	2 (%1.6)
<u>Önceki ovulasyon indüksiyonu</u>	
Klomifen sitrat	48 (%38.6)
Letrozol	4 (%3.2)
Gonadotropin	7 (%5.6)
<u>Şimdiki ovulasyon indüksiyonu</u>	
Klomifen sitrat	48 (%38.6)
Letrozol	33 (%26.4)
Gonadotropin	44 (%35.2)
<u>Ovulasyon indüksiyonu siklusu</u>	
#1	66 (%52.8)
#2	38 (%30.4)
#3	17 (%13.6)
#4	4 (%3.2)
<u>İntrauterin inseminasyon</u>	
Uygulandı	44 (%35.2)
Uygulanmadı	81 (%64.8)
<u>Gebelik sonuçları</u>	
Klinik gebelik	41 (%32.8)
Devam eden gebelik	33 (%26.4)
İlk trimester gebelik kaybı	8 (%6.4)

Tablo 4.4. Klinik gebelik varlığına göre kadın katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Klinik gebelik yok (n=84)	Klinik gebelik var (n=41)	p
Yaş (yıl)	26.5±4.3	27.9±5.1	0.169
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	26.06±4.34	24.29±3.30	0.037*
Gravidite	0.7±0.3	0.5±0.3	0.772
Parite	0.6±0.2	0.2±0.1	0.026*
Abortus	0.13±0.03	0.31±0.02	0.034*
<u>Eğitim durumu</u>			0.669
İlköğretim	57 (%67.9)	31 (%75.6)	
Lise	22 (%26.1)	8 (%19.5)	
Üniversite	5 (%6.0)	2 (%4.9)	
<u>Meslek durumu</u>			0.806
Ev hanımı	79 (%94.0)	39 (%95.1)	
Çalışıyor	5 (%6.0)	2 (%4.9)	
<u>Kronik hastalık</u>			0.549
Diabetes mellitus	5 (%6.0)	2 (%4.9)	
Ailevi Akdeniz ateşi	3 (%3.6)	2 (%4.9)	
Crohn hastalığı	2 (%2.4)	1 (%20.0)	
<u>Geçirilmiş cerrahi</u>			0.502
Laparoskopi	3 (%3.6)	2 (%4.9)	
Kulak ameliyatı	3 (%3.6)	2 (%4.9)	
Appendektomi	1 (%1.2)	2 (%4.9)	
Kolesistektomi	1 (%1.2)	1 (%2.4)	
Antral folikül sayısı (sağ over)	6.32±2.79	6.0±2.56	0.580
Antral folikül sayısı (sol over)	6.83±3.03	6.41±2.55	0.492
Bazal FSH (mIU/ml)	6.21±1.93	6.64±2.94	0.410
Bazal LH (mIU/ml)	9.41±5.24	9.24±4.38	0.872
Bazal östradiol (pg/ml)	44.44±23.26	43.21±15.38	0.767
Bazal TSH (µIU/ml)	2.04±1.26	1.98±0.89	0.784
Bazal tiroksin (ng/dl)	1.21±0.15	1.27±0.15	0.073
Bazal prolaktin (ng/ml)	15.50±7.16	18.40±7.49	0.067
Bazal progesteron (ng/ml)	1.29±0.27	0.69±0.33	0.001*

FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, TSH: tiroid stimulan hormon

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.5, ovulasyon indüksiyon uygulamaları sonucu klinik gebelik elde edilemeyen 84 kadın ile klinik gebelik elde edilen 41 kadını eşlerinin demografik ve klinik özellikleri bakımından karşılaştırmaktadır. Buna göre; klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen kadınların eşleri, yaş, eğitim durumu, meslek durumu ve geçirilmiş cerrahi bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.119$, $p=0.702$, $p=0.640$ ve $p=0.350$). Buna karşılık, klinik gebelik elde edilen kadınların eşleriyle karşılaştırıldığında, klinik gebelik elde edilmeyen kadınların eşlerinde diabetes mellitus ve Behçet hastalığı sıklıkları anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 4/84, %4.8 vs 0/41, %0.0 ve 2/84, %2.4 vs 0/41, %0.0; $p=0.046$). Klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen kadınların eşlerine ait spermiogram sonuçları değerlendirildiğinde, ortalama sperm sayımı, sperm sayısı, total motilite, progresif motilite ve Kruger morfolojisi değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.269$, $p=0.383$, $p=0.363$, $p=0.246$ ve $p=0.300$).

Tablo 4.6, ovulasyon indüksiyon uygulamaları sonucu klinik gebelik elde edilemeyen 84 çift ile klinik gebelik elde edilen 41 çifti demografik ve klinik özellikleri bakımından karşılaştırmaktadır. Buna göre; klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler, evlilik süresi, infertilite süresi ve tipi bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.157$, $p=0.118$ ve $p=0.544$). Klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler; infertilite nedenleri olarak anovulasyon, uterin faktör, tubal faktör, erkek faktörü, hiperprolaktinemi ve hipogonadotropik hipogonadizm bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.522$, $p=0.657$, $p=0.892$, $p=0.589$, $p=0.818$ ve $p=0.348$). Klinik gebelik elde edilen ve edilemeyen çiftler; daha önce uygulanan ovulasyon indüksiyonu ajanı, çalışma kapsamında uygulanan ovulasyon indüksiyonu ajanı, ovulasyon indüksiyonu siklus sayısı ve IUI tedavisi bakımından da istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.757$, $p=0.485$, $p=0.958$ ve $p=0.253$).

Tablo 4.5. Klinik gebelik varlığına göre erkek katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Klinik gebelik yok (n=84)	Klinik gebelik var (n=41)	p
Yaş (yıl)	29.0±4.4	30.6±5.2	0.119
<u>Eğitim durumu</u>			0.702
İlköğretim	3 (%3.6)	1 (%2.4)	
Lise	75 (%89.3)	38 (%92.7)	
Üniversite	6 (%7.1)	2 (%4.9)	
<u>Meslek durumu</u>			0.640
Çalışıyor	81 (%96.4)	40 (%97.6)	
Çalışmıyor	3 (%3.6)	1 (%2.4)	
<u>Kronik hastalık</u>			0.046*
Diabetes mellitus	4 (%4.8)	0 (%0.0)	
Hipertansiyon	1 (%1.2)	2 (%4.9)	
Depresyon	1 (%1.2)	2 (%4.9)	
Behçet hastalığı	2 (%2.4)	0 (%0.0)	
<u>Geçirilmiş cerrahi</u>			0.350
Appendektomi	5 (%6.0)	2 (%4.9)	
Varikoselektomi	4 (%4.8)	2 (%4.9)	
Kolesistektomi	4 (%4.8)	0 (%0.0)	
Sperm sayısı (milyon)	60.5±22.9	65.4±18.0	0.269
Sperm sayısı (milyon/ml)	22.9±8.7	24.3±6.9	0.383
Total motilite (%)	46.2±8.5	47.7±6.6	0.363
Progresif motilite (%)	33.9±6.4	35.3±4.6	0.246
Kruger morfolojisi (%)	7.6±2.4	8.1±2.1	0.300

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.7, çalışma kapsamında, ovulasyon indüksiyonu uygulamaları sonucu elde edilen klinik gebelikler için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarını özetlemektedir. Buna göre; kadın yaşı, erkek yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi, gravidite, parite, vücut kitle indeksi, antral folikül sayımı, bazal FSH, LH ve östradiol düzeyleri, sperm sayımı, sperm sayısı, total motilite, progresif motilite ve Kruger morfolojisi, ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen klinik gebelikler için bağımsız bir prognostik gösterge değildir (p=0.932, p=0.979, p=0.128, p=0.729, p=0.337, p=0.489, p=0.257, p=0.339, p=0.060, p=0.183, p=0.225, p=0.419, p=0.782, p=0.182, p=0.138 ve p=0.783). Buna karşılık; erken dönem serum progesteron seviyesi, ovulasyon indüksiyonu ile elde edilen klinik gebelikler için bağımsız bir prognostik göstergedir (p=0.001).

Tablo 4.6. Klinik gebelik varlığına göre katılımcı çiftlerin demografik ve klinik özellikleri

	Klinik gebelik yok (n=84)	Klinik gebelik var (n=41)	p
Evlilik süresi (yıl)	5.2±3.5	6.4±4.1	0.157
İnfertilite süresi (yıl)	4.0±3.2	5.3±4.2	0.118
<u>İnfertilite tipi</u>			0.544
Primer infertilite	51 (%60.7)	27 (%65.9)	
Sekonder infertilite	33 (%39.3)	14 (%34.1)	
<u>İnfertilite nedeni</u>			
Anovulasyon	62 (%73.8)	28 (%68.3)	0.522
Uterin faktör	10 (%11.9)	4 (%9.8)	0.657
Tubal faktör	9 (%10.7)	4 (%9.8)	0.892
Erkek faktörü	8 (%9.5)	3 (%7.3)	0.589
Hiperprolaktinemi	9 (%10.7)	5 (%12.2)	0.818
Hipogonadotropik hipogonadizm	2 (%2.4)	0 (%0.0)	0.348
<u>Önceki ovulasyon indüksiyonu</u>			0.757
Klomifen sitrat	32 (%38.1)	16 (%39.0)	
Letrozol	2 (%2.4)	2 (%4.9)	
Gonadotropin	5 (%6.0)	2 (%4.9)	
<u>Şimdiki ovulasyon indüksiyonu</u>			0.485
Klomifen sitrat	33 (%39.3)	15 (%36.6)	
Letrozol	24 (%28.6)	9 (%22.0)	
Gonadotropin	27 (%32.1)	17 (%41.5)	
<u>Ovulasyon indüksiyonu siklusu</u>			0.958
#1	45 (%53.6)	21 (%51.3)	
#2	25 (%29.7)	13 (%31.7)	
#3	11 (%13.1)	6 (%14.6)	
#4	3 (%3.6)	1 (%2.4)	
<u>İntrauterin inseminasyon</u>			0.253
Uygulandı	27 (%32.1)	17 (%41.5)	
Uygulanmadı	57 (%67.9)	24 (%58.5)	

Tablo 4.7. Klinik gebelikler için lojistik regresyon analizi

	%95 Güvenlik Aralığı	p
Kadın yaşı	-0.049 - 0.043	0.932
Erkek yaşı	-0.046 - 0.045	0.979
İnfertilite süresi	-0.139 – 0.018	0.128
İnfertilite tipi	-0.463 – 0.326	0.729
Gravidite	-0.767 – 0.267	0.337
Parite	-0.267 – 0.570	0.489
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	-0.046 – 0.013	0.257
Antral folikül sayısı (sağ over)	-0.079 – 0.225	0.339
Antral folikül sayısı (sol over)	-0.238 – 0.075	0.301
Bazal FSH (mIU/ml)	-0.002 – 0.084	0.060
Bazal LH (mIU/ml)	-0.036 – 0.007	0.183
Bazal östradiol (pg/ml)	-0.002 – 0.009	0.225
Bazal progesteron (ng/ml)	-1.049 - -0.651	0.001*
Sperm sayısı (milyon)	-0.007 – 0.017	0.419
Sperm sayısı (milyon/ml)	-0.042 – 0.032	0.782
Total motilite (%)	-0.029 – 0.006	0.182
Progresif motilite	-0.006 – 0.040	0.138
Kruger morfolojisi (%)	-0.070 – 0.093	0.783

FSH: folikül stimülan hormon, LH: luteinizan hormon

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.8, ovulasyon indüksiyon uygulamaları sonucu devam eden gebelik elde edilen 33 kadın ile klinik gebelik elde edildikten sonra ilk trimester gebelik kaybı yaşayan 8 kadını demografik ve klinik özellikler bakımından karşılaştırmaktadır. Buna göre; devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınlar, yaş, vücut kitle indeksi, gravidite ve abortus sayısı bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.545$, $p=0.291$, $p=0.355$ ve $p=0.422$). Benzer biçimde; devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınlar, eğitim durumu, meslek durumu, kronik hastalık ve geçirilmiş cerrahi bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.727$, $p=0.761$, $p=0.392$ ve $p=0.208$). Devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınlar, sağ ve sol over antral folikül sayımları bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.762$ ve $p=0.511$). Devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınların ortalama serum bazal FSH, LH, östradiol, TSH, tiroksin ve prolaktin düzeyleri de istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.336$, $p=0.602$, $p=0.176$, $p=0.995$, $p=0.133$ ve $p=0.723$).

Buna karşılık; devam eden gebeliği olan kadınlarla karşılaştırıldığında, ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınların ortalama paritesi anlamlı olarak daha fazlaydı (0.3 ± 0.1 vs 0.7 ± 0.3 , $p=0.038$) ve erken foliküler dönem ortalama serum progesteron düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (0.53 ± 0.11 vs 1.29 ± 0.20 , $p=0.001$).

Tablo 4.8. Devam eden gebeliklere göre kadın katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Devam eden gebelik (n=33)	İlk trimester gebelik kaybı (n=8)	p
Yaş (yıl)	27.6±5.2	28.9±4.8	0.545
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	24.02±4.34	25.41±3.09	0.291
Gravidite	0.6±0.1	0.9±0.4	0.355
Parite	0.3±0.1	0.7±0.3	0.038*
Abortus	0.3±0.1	0.2±0.1	0.422
<u>Eğitim durumu</u>			0.727
İlköğretim	25 (%75.8)	6 (%75.0)	
Lise	6 (%18.2)	2 (%25.0)	
Üniversite	2 (%6.0)	0 (%0.0)	
<u>Meslek durumu</u>			0.761
Ev hanımı	31 (%93.9)	8 (%100.0)	
Çalışıyor	2 (%6.1)	0 (%0.0)	
<u>Kronik hastalık</u>			0.392
Diabetes mellitus	1 (%3.0)	1 (%12.5)	
Ailevi Akdeniz ateşi	2 (%6.1)	0 (%0.0)	
Crohn hastalığı	1 (%3.0)	0 (%0.0)	
<u>Gecirilmiş cerrahi</u>			0.208
Laparoskopi	1 (%3.0)	1 (%12.5)	
Kulak ameliyatı	2 (%6.1)	0 (%0.0)	
Appendektomi	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Kolesistektomi	0 (%0.0)	1 (%12.5)	
Antral folikül sayısı (sağ over)	6.06±2.42	5.75±3.24	0.762
Antral folikül sayısı (sol over)	6.55±2.54	5.88±2.71	0.511
Bazal FSH (mIU/ml)	6.42±2.57	7.55±4.26	0.336
Bazal LH (mIU/ml)	9.42±4.43	8.51±4.36	0.602
Bazal östradiol (pg/ml)	41.60±14.43	49.86±18.36	0.176
Bazal TSH (µIU/ml)	1.98±0.81	1.98±1.22	0.995
Bazal tiroksin (ng/dl)	1.29±0.14	1.20±0.15	0.133
Bazal prolaktin (ng/ml)	18.61±7.38	17.54±8.41	0.723
Bazal progesteron (ng/ml)	0.53±0.11	1.29±0.20	0.001*

FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, TSH: tiroid stimulan hormon

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.9, ovulasyon indüksiyon uygulamaları sonucu devam eden gebelik elde edilen 33 kadın ile klinik gebelik elde edildikten sonra ilk trimester gebelik kaybı yaşayan 8 kadını eşlerinin demografik ve klinik özellikleri bakımından karşılaştırmaktadır. Buna göre; devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınların eşleri, yaş, eğitim durumu, meslek durumu, kronik hastalık ve geçirilmiş cerrahi bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.509$, $p=0.618$, $p=0.300$ ve $p=0.248$). Devam eden gebeliği olan kadınlarla karşılaştırıldığında, ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınların eşlerine ait ortalama sperm sayımı ve sperm sayısı değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 62.0 ± 18.0 milyon vs 79.4 ± 8.9 milyon, $p=0.012$ ve 23.1 ± 7.1 milyon/ml vs 29.3 ± 3.3 milyon/ml, $p=0.001$). Öte yandan, devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan kadınların eşlerine ait ortalama total motilite, progresif motilite ve Kruger morfolojisi değerleri istatistiksel olarak benzer bulundu (sırasıyla $p=0.148$, $p=0.426$ ve $p=0.098$).

Tablo 4.10, ovulasyon indüksiyon uygulamaları sonucu devam eden gebelik elde edilen 33 çift ile klinik gebelik elde edildikten sonra ilk trimester gebelik kaybı yaşayan 8 çifti, demografik ve klinik özellikleri bakımından karşılaştırmaktadır. Buna göre; devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan çiftler, evlilik süresi, infertilite süresi ve tipi bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.399$, $p=0.792$ ve $p=0.624$). Devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan çiftler, anovulasyon, uterin faktör, tubal faktör, erkek faktörü ve hiperprolaktinemi bakımından da istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.650$, $p=0.105$, $p=0.771$, $p=0.376$ ve $p=0.977$). İlk trimester gebelik kaybı yaşayan çiftlerle karşılaştırıldığında, devam eden gebeliği olan çiftlerde, önceki ovulasyon indüksiyonu ajanı olarak klomifen sitrat anlamlı olarak daha sık tercih edilmişti ($2/8$, %25 vs $14/33$, %42.4, $p=0.018$). Devam eden gebeliği olan ve ilk trimester gebelik kaybı yaşayan çiftler, çalışma kapsamında uygulanan ovulasyon indüksiyonu ajanı, siklus sayısı ve IUI tedavisi bakımından istatistiksel olarak benzerdi (sırasıyla $p=0.748$, $p=0.696$ ve $p=0.585$).

Tablo 4.9. Devam eden gebeliklere göre erkek katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	Devam eden gebelik (n=33)	İlk trimester gebelik kaybı (n=8)	p
Yaş (yıl)	30.4±5.5	31.8±4.3	0.509
<u>Eğitim durumu</u>			0.675
İlköğretim	1 (%3.0)	0 (%0.0)	
Lise	30 (%30.9)	8 (%100.0)	
Üniversite	2 (%6.1)	0 (%0.0)	
<u>Meslek durumu</u>			0.618
Çalışıyor	32 (%97.0)	8 (%100.0)	
Çalışmıyor	1 (%3.0)	0 (%0.0)	
<u>Kronik hastalık</u>			0.300
Hipertansiyon	2 (%6.4)	0 (%0.0)	
Depresyon	2 (%6.4)	0 (%0.0)	
<u>Geçirilmiş cerrahi</u>			0.248
Appendektomi	1 (%3.0)	1 (%12.5)	
Varikoselektomi	2 (%6.1)	0 (%0.0)	
Sperm sayısı (milyon)	62.0±18.0	79.4±8.9	0.012*
Sperm sayısı (milyon/ml)	23.1±7.1	29.3±3.3	0.001*
Total motilite (%)	47.0±6.9	50.8±4.5	0.148
Progresif motilite (%)	35.0±4.6	36.5±4.9	0.426
Kruger morfolojisi (%)	7.8±2.1	9.1±1.6	0.098

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.11, çalışma kapsamında, ovulasyon indüksiyonu uygulamaları sonucu elde edilen ve devam eden gebelikler için yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarını özetlemektedir. Buna göre; kadın yaşı, erkek yaşı, infertilite süresi, infertilite tipi, gravidite, parite, vücut kitle indeksi, antral folikül sayımı, bazal FSH, LH ve östradiol düzeyleri, sperm sayımı, sperm sayısı, total motilite, progresif motilite ve Kruger morfolojisi, ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde etmek için için bağımsız göstergeler değildir (p=0.388, p=0.167, p=0.496, p=0.590, p=0.836, p=0.957, p=0.368, p=0.780, p=0.473, p=0.225, p=0.727, p=0.473, p=0.964, p=0.532, p=0.081 ve p=0.468). Buna karşılık; erken dönem serum progesteron seviyesi, ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde etmek için bağımsız bir göstergedir (p=0.001).

Tablo 4.10. Devam eden gebeliklere göre katılımcı çiftlerin demografik ve klinik özellikleri

	Devam eden gebelik (n=33)	İlk trimester gebelik kaybı (n=8)	p
Evlilik süresi (yıl)	6.1±4.1	7.5±4.2	0.399
İnfertilite süresi (yıl)	5.2±4.1	5.6±4.8	0.792
<u>İnfertilite tipi</u>			0.624
Primer infertilite	22 (%66.7)	5 (%62.5)	
Sekonder infertilite	11 (%33.3)	3 (%37.5)	
<u>İnfertilite nedeni</u>			
Anovulasyon	22 (%66.7)	6 (%75.0)	0.650
Uterin faktör	2 (%6.1)	2 (%25.0)	0.105
Tubal faktör	3 (%9.1)	1 (%12.5)	0.771
Erkek faktörü	3 (%9.1)	0 (%0.0)	0.376
Hiperprolaktinemi	4 (%12.1)	1 (%12.5)	0.977
<u>Önceki ovulasyon indüksiyonu</u>			0.018*
Klomifen sitrat	14 (%42.4)	2 (%25.0)	
Letrozol	0 (%0.0)	2 (%25.0)	
Gonadotropin	1 (%3.0)	1 (%12.5)	
<u>Şimdiki ovulasyon indüksiyonu</u>			0.748
Klomifen sitrat	13 (%30.4)	2 (%25.0)	
Letrozol	7 (%21.2)	2 (%25.0)	
Gonadotropin	13 (%30.4)	4 (%50.0)	
<u>Ovulasyon indüksiyonu siklusu</u>			0.696
#1	18 (%54.5)	3 (%37.5)	
#2	10 (%30.3)	3 (%37.5)	
#3	4 (%12.1)	2 (%25.0)	
#4	1 (%3.1)	0 (%0.0)	
<u>İntrauterin inseminasyon</u>			0.585
Uygulandı	13 (%30.4)	4 (%50.0)	
Uygulanmadı	20 (%69.6)	4 (%50.0)	

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.11. Devam eden gebelikler için lojistik regresyon analizi

	%95 Güvenlik Aralığı	p
Kadın yaşı	-0.045 - 0.113	0.388
Erkek yaşı	-0.095 - 0.018	0.167
İnfertilite süresi	-0.058 – 0.113	0.496
İnfertilite tipi	-0.622 – 0.370	0.590
Gravidite	-0.706 – 0.858	0.836
Parite	-0.671 – 0.706	0.957
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	-0.032 – 0.081	0.368
Antral folikül sayısı (sağ over)	-0.162 – 0.125	0.780
Antral folikül sayısı (sol over)	-0.137 – 0.164	0.849
Bazal FSH (mIU/ml)	-0.030 – 0.060	0.473
Bazal LH (mIU/ml)	-0.012 – 0.047	0.225
Bazal östradiol (pg/ml)	-0.012 – 0.010	0.727
Erken foliküler progesteron (ng/ml)	-1.049 - -0.651	0.001*
Sperm sayısı (milyon)	-0.024 – 0.048	0.473
Sperm sayısı (milyon/ml)	-0.070 – 0.073	0.964
Total motilite (%)	-0.033 – 0.018	0.532
Progresif motilite	-0.072 – 0.005	0.081
Kruger morfolojisi (%)	-0.169 – 0.083	0.468

FSH: folikül stimülan hormon, LH: luteinizan hormon

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

İnfertilite, toplumun yaklaşık %15'ini ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Anovulasyon, tuboperitoneal faktör, uterus anomalileri, endometriozis ve spermogram bozuklukları; infertilite nedenleri arasında sayılabilir (123). İnfertil çiftlerin %15 ila %30 kadarında altta yatan neden tanımlanamadığı için bu olgularda açıklanamayan infertilite bulunduğu kabul edilmiştir (123, 124). İnfertilite yönetiminde ovulasyon indüksiyonu, IUI ve IVF uygulanabilir. IVF tedavisiyle karşılaştırıldığında, ovulasyon indüksiyonu ve IUI daha rahat ulaşılabilir, daha kolay gerçekleştirilebilir, daha ucuz ve daha az girişimsel uygulamalardır (124). Sayılan avantajlara rağmen, ovulasyon indüksiyonu ve IUI bile, infertil çiftler için psikososyal baskı unsuru ve maddi bir yük haline gelebilir. Bu nedenle, ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanması planlandığı zaman, tedavi başarısı öngörülmesi ve infertil çift bu konuda bilgilendirilmelidir (125). İleri kadın yaşı (>35), primer infertilite, uzamış infertilite süresi ve ciddi spermogram bozuklukları; ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanması planlanan infertil çiftler için olumsuz prognoz göstergeleridir (124,125).

Progesteron yapımı, sitokrom P450 yan zincir kırıcı enzimler aracılığıyla gerçekleşir. Bu enzimler; korpus luteumda, büyüyen folikülün teka internasında, teka eksternasında ve adrenal bezin korteksinde mevcuttur (126). Tüm bu dokular, teorik olarak, menstrüel siklusun foliküler fazındaki progesteron yapımının temel kaynaklarıdır (127). Normal bir menstrüel siklusun foliküler fazı boyunca, serum progesteron konsantrasyonları, genellikle en alt düzeyde seyrederek ve 1.5 nmol/L (< 0.47 ng/ml) olarak ölçülür. Ovulasyonu başlatan ani LH artışı sonrası progesteron düzeyleri yükselmeye başlar (128).

Progesteron, tek başına ovulasyonu tetikleyemez fakat ovulasyon öncesinde ve sonrasında Graafian foliküllerindeki LH seviyesini dolaylı olarak etkilediği düşünülmektedir (126). Menstrüel siklusun sonunda meydana gelen lutealiz sonucu korpus luteum yapısal olarak geriler ve buna bağlı olarak progesteron üretme

yeteneğini kaybeder (129). Lutealiz etkin biçimde gerçekleşmediği takdirde erken foliküler fazda serum progesteron konsantrasyonları düşmez ve yüksek seyrederek (127). Erken foliküler dönemde serum progesteron düzeylerinin nispeten yüksek seyretmesi, endometriumda proliferasyonu baskılayabilir, sekresyonu düzensizleştirebilir, desidualizasyona yol açabilir ve böylece, implantasyon için endometriumda gerekli optimal mikro-çevrenin olumsuz yönde etkilenmesine neden olabilir (128). Siklusun erken döneminde serum progesteron konsantrasyonlarının düşük seviyelerde olmaması, oosit ve dolayısıyla embryo kalitesini de bozabilir (129).

İnfertil kadınlarda ve üremeye yardımcı tedavi yöntemleri uygulanan olgularda, erken foliküler fazda yüksek seyreden serum progesteron konsantrasyonlarının klinik gebelik oranlarını nasıl etkilediğini araştıran çalışmalar yayımlanmıştır (130,131). Keck ve arkadaşları, infertil hastaların %11.4'ünde, menstrüel siklusun erken foliküler döneminde (4.-5. gün) serum progesteron düzeylerinin >1.5 ng/ml olduğunu göstermiştir (130).

Sims ve meslektaşları, GnRH agonist ile kısa down regülasyon protokolü ve yüksek doz FSH stimülasyon protokolü uygulanan 127 IVF olgusunun %85'inde, menstrüel siklusun erken foliküler döneminde (2.-6. gün) serum progesteron seviyelerinin >1 ng/ml olduğunu bildirmiştir. Erken foliküler dönem serum progesteron düzeylerinin ≤ 1 ng/ml ve >1 ng/ml olarak ölçüldüğü IVF sikluslarında klinik gebelik oranlarının istatistiksel olarak benzer olduğu belirlenmiştir (132).

Kolibianakis ve meslektaşları, GnRH antagonisti kullanılan IVF sikluslarının %5'inde, menstrüel siklusun erken foliküler döneminde (2. gün) serum progesteron düzeyinin >1.6 ng/ml olduğunu göstermiştir. Erken foliküler dönem progesteron düzeyleri ≤ 1.6 ng/ml olan IVF sikluslarıyla karşılaştırıldığında, serum progesteron düzeyleri >1.6 ng/ml olan IVF sikluslarında toplanan oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı ve klinik gebelik oranı anlamlı olarak düşüktür. Buna rağmen; erken

foliküler dönem progesteron düzeyleri ≤ 1.6 ng/ml ve >1.6 ng/ml olan IVF siklusları, HCG uygulama günündeki folikül sayısı veya elde edilen kumulus-oosit kompleksi sayısı bakımından istatistiksel olarak benzerdir (133).

Tang ve arkadaşları, GnRH-agonist kısa protokol stimülasyonu uygulanan IVF sikluslarının %32'sinde, erken foliküler dönem (4. gün) serum progesteron düzeylerini >1 ng/ml olarak ölçmüştür. Erken foliküler dönem serum progesteron seviyesindeki yükseklik, fertilizasyon oranında ve embryo kalitesindeki anlamlı düşüş ile ilişkili bulunmuştur. Erken foliküler dönem serum progesteron düzeylerinin, GnRH kısa protokolü uygulanan IVF sikluslarında prognozu öngörmek için kullanılabileceği iddia edilmiştir (134).

Kasum ve meslektaşları, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron değerlerinin >1.5 ng/ml olması durumunda, endometriumun tamamen olgunlaşamayacağını ve gebelik oranının anlamlı olarak azalacağını bildirmiştir (135). Tamamlanmamış veya etkisiz luteolizin yanı sıra GnRH agonistlerinin flare up etkisi, erken foliküler dönemde serum progesteron seviyelerinin yükselmesine neden olabilir (136). Geç foliküler dönemde ise over stimülasyonunun kendisi, serum progesteron düzeylerinde artışa yol açabilir (136). Bir başka ifadeyle, yüksek FSH dozları kullanıldığında, folikül ve oosit sayılarıyla birlikte serum östradiol seviyelerinin belirgin olarak artması, serum progesteron düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (135,136). Bu durumda, foliküler faz progesteron yüksekliğinin olumsuz etkilerini engellemek amacıyla daha hafif stimülasyon protokolleri tercih edilmeli, over stimülasyonuna beklenenden fazla yanıt veren olgularda ovulasyon erkenden tetiklenmeli ve beşinci günde tek blastokist transferi gerçekleştirilmelidir (136). Ayrıca, gerekiyorsa, taze embryo transferinden kaçınılarak donmuş-çözülmüş embriyo transferi yeğlenmelidir (135).

Hamdine ve arkadaşları, çok merkezli çalışmalarında, menstrüel siklusun 2. gününden itibaren rekombinan FSH ve menstrüel siklusun 2. ila 6. günlerinden

başlanarak GnRH antagonisti uygulanan 158 IVF siklusunu incelemiştir. İncelenen siklusların %13'ünde, menstrüel siklusun 2. gününde serum progesteron değerleri >1.5 ng/ml olarak ölçülmüştür. Erken foliküler dönem serum progesteron değerleri ≤ 1.5 ng/ml ve >1.5 ng/ml olan IVF siklusları, devam eden gebelik oranları bakımından istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (%27'ye %19). Bu çalışmada, GnRH antagonistlerinin erken veya geç uygulanmasının, serum progesteron düzeylerini ve dolayısıyla devam eden gebelik oranlarını anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür (137).

Hamdine ve meslektaşları, GnRH antagonistlerinin kullanıldığı IVF sikluslarında erken foliküler fazdaki serum progesteron düzeylerini araştıran ve 1972 ile 2013 yılları arasında yayımlanan çalışmaların sistematik meta-analizini yapmıştır. Bu meta-analizde, 1052 IVF siklusu incelenmiş, serum progesteron seviyelerindeki artışa paralel olarak devam eden gebelik oranlarında anlamlı bir düşüş belirlenmiştir (137).

Listijono ve arkadaşları, erken foliküler faz serum progesteron düzeylerinin >4.8 nmol/l olarak ölçüldüğü IVF sikluslarında toplanan oosit sayısının anlamlı olarak daha fazla olmasına karşılık fertilizasyon ve klinik gebelik oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirlemiştir (138).

Venetis ve meslektaşları, yayımladıkları sistematik meta-analizde, 60000 IVF siklusunu incelemiş ve erken foliküler faz serum progesteron değerlerini (0.4-0.6 ng/ml, 0.8-1.1 ng/ml, 1.2-1.4 ng/ml, 1.5-1.75 ng/ml, 1.9-3.7 ng/ml) temel alarak bir sınıflandırma gerçekleştirmiştir (141). Bu meta-analizde; 0.8-1.1 ng/ml aralığında odds oranı 0.79; 1.2-1.4 ng/ml aralığında odds oranı 0.67; 1.5-1.75 ng/ml aralığında odds oranı 0,64 ve 1.9-3.7 ng/ml aralığında odds oranı 0.68 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla, erken foliküler dönem serum progesteron değerlerindeki yüksekliğin gebelik olasılığını düşürdüğü sonucuna varılmıştır (139).

Bosch ve arkadaşları, GnRH agonist protokolü kullanılarak yürütülen 4032 IVF siklusunu geriye dönük olarak değerlendirmiş ve erken foliküler faz serum progesteron seviyesi için optimal eşik değeri, 1.5 ng/ml olarak bildirilmiştir (131). Aynı amaçla, ROC (receiver operating characteristic) eğrisi analizi yapılarak yürütülen çalışmalarda çok değişik kesme değerler bulunmuştur. Örnek olarak; Urman ve arkadaşları (140), 0.9 ng/ml; Saleh ve meslektaşları (141), 1.0 ng/ml; Cui ve arkadaşları (142), 1.04 ng/ml; Li ve meslektaşları (143), 1.25 ng/ml; Groenewoud ve arkadaşları (144), 1.44 ng/ml ve Bosch ve meslektaşları (145), 1.2 ng/ml kesme değerlerini belirlemiştir. Serum progesteron değerleri ve gebelik sonuçları arasındaki ilişki doğrusal olmadığı için ROC eğrisi analizinin optimal kesme değeri belirlemek için etkin bir yöntem olmadığı gösterilmiştir (140, 145).

Mutlu ve arkadaşları, açıklanamayan infertilitesi olan ve kontrollü over hiperstimülasyonu ile birlikte IUI uygulanan 480 infertil çifti incelemiş ve HCG uygulama gününde ölçülen progesteron yüksekliğinin gebelik oranlarını olumsuz yönde etkilediğini bildirmiştir (145). Bu çalışmada, erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi için eşik değer ≤ 1.5 ng/mL olarak kabul edildiğinde %20.8 olan canlı doğum oranı, eşik değer > 1.5 ng/ml olarak alındığında %6.4'e düşmektedir (6). Erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi için eşik değer ≤ 1.0 ng/ml olarak kabul edildiğinde %22.6 olan canlı doğum oranı, eşik değer > 1 ng/ml olarak alındığında %7.9'a gerilemektedir (6).

Matorras ve meslektaşları, 152 infertil kadında gerçekleştirilen ve IUI uygulamasının eşlik ettiği 208 kontrollü over hiperstimülasyonu siklusunu ileriye dönük olarak takip etmiştir (146). Rekombinant FSH ile ovulasyon indüksiyonu sonrası folikül boyutu ≥ 18 mm olarak ölçüldüğünde HCG enjeksiyonu gerçekleştirilmiş ve aynı gün serum progesteron düzeyi belirlenmiştir. Olguların %22'sinde serum progesteron konsantrasyonu > 1.0 ng/ml, %16.8'inde serum progesteron konsantrasyonu > 1.2 ng/ml ve %8.7'sinde serum progesteron konsantrasyonu > 1.4 ng/ml olarak saptanmıştır. Bundan başka, serum progesteron düzeyleri yükseldikçe klinik gebelik oranının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür.

Erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi ≤ 1 ng/ml olarak ölçülen olgularda %10.9 olan klinik gebelik oranı, serum progesteron düzeyi >1 ng/ml olduğunda %6.5'e gerilemektedir. Erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi ≤ 1.2 ng/ml olarak ölçülen olgularda %26 olan klinik gebelik oranı, serum progesteron düzeyi >1.2 ng/ml olduğunda %8.6'ya düşmektedir. Benzer biçimde, erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi ≤ 1.4 ng/ml olarak ölçülen olgularda %25.6 olan klinik gebelik oranı, serum progesteron düzeyi >1.4 ng/ml olduğunda %7.1'e gerilemektedir. Erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi ≤ 1.6 ng/ml olarak ölçülen olgularda %25.3 olan klinik gebelik oranı, serum progesteron düzeyi >1.6 ng/ml olduğunda %0'a düşmektedir (146).

Requena ve arkadaşları, 2458 kontrollü over hiperstimülasyonu-IUI siklusunu geriye dönük olarak incelemiştir (147). Folikül büyüklüğü ≥ 18 mm olduğunda HCG enjeksiyonu yapılmış ve aynı gün ölçülen serum progesteron düzeyi saptanmıştır. ROC eğrisi analizine göre klinik gebelik için anlamlı olan kesme değeri 1.1 ng/ml olarak belirlenmiştir. Erken foliküler dönem serum progesteron seviyesi ≤ 1.1 ng/ml olarak ölçüldüğünde %15 olan klinik gebelik oranı, serum progesteron seviyesi >1.1 ng/ml olduğunda %6'ya düşmektedir. Buna göre, HCG günü ölçülen erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi ile klinik gebelik oranı arasında ters ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğu tespit edilmiştir (147).

Bu tez çalışmasında, 125 infertil çiftin 34'üne (%38.6) klomifen sitrat, 23'üne (%26.2) letrozol ve 31'ine (%35.2) rekombinant gonadotropin verilerek ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Bu çiftlerin 31'inde (%35.2) IUI uygulandı. Ovulasyon indüksiyonu uygulamaları sonucu 125 çiftin 41'inde (%46.6) klinik gebelik elde edildi ve 33 çiftte (%37.5) gebelik durumu devam ederken 8 çiftte (%9.1), ilk trimester sırasında gebelik kaybı gerçekleşti. Bu tez çalışmasının katılımcıları için erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron düzeylerinin ortalaması 1.01 ± 0.43 ng/ml olarak hesaplandı. Klinik gebelik elde edilemeyen kadın katılımcılarla karşılaştırıldığında; klinik gebelik elde edilen kadın katılımcıların ortalama vücut kitle indeksleri anlamlı olarak düşüktü (26.06 ± 4.34 kg/m² vs

24.29±3.30 kg/m², p=0.037), ortalama pariteleri anlamlı olarak azdı (0.6±0.2 vs 0.2±0.1, p=0.026), ortalama abortus sayıları anlamlı olarak fazlaydı (0.13±0.03 vs 0.31±0.02, p=0.034) ve ortalama erken foliküler dönem serum progesteron düzeyleri anlamlı olarak düşüktü (1.29±0.27 ng/ml vs 0.69±0.33 ng/ml, p=0.001). Klinik gebelik elde edilen kadınların eşleriyle karşılaştırıldığında, klinik gebelik elde edilmeyen kadınların eşlerinde diabetes mellitus ve Behçet hastalığı sıklıkları anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 3/47, %6.4 vs 0/41, %0.0 ve 1/47, %2.1 vs 0/41, %0.0; p=0.046). Erken foliküler dönem serum progesteron değeri, ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde etmek için bağımsız bir prognostik gösterge olarak bulundu (p=0.001).

6. SONUÇ

Literatürle birlikte değerlendirildiğinde, bu tez çalışmasının bulguları, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron değerlerinin ovulasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda klinik gebelik şansını öngörmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir (Younis, 2011; Blockeel and Devroey, 2012). Bu tez çalışması, nispeten küçük bir kohorta sahip olduğu için ROC eğrisi analizi gerçekleştirilememiş ve bir kesme değeri belirlenememiştir. Öte yandan, lojistik regresyon analizine göre, erken foliküler dönem serum progesteron düzeyi, ovulasyon indüksiyonu sonucu ulaşılan klinik gebelikler için bağımsız bir prognostik göstergedir. Dolayısıyla, bu tez çalışmasında, klinik gebelik elde edilen katılımcılarda, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron seviyelerinin ortalaması olan 1.29 ng/ml değeri, kesme değeri olarak kabul edilebilir. Buna göre, ovulasyon indüksiyonu başlanmadan önce, erken foliküler dönemde belirlenen serum progesteron düzeyinin >1.29 ng/ml olması, gebelik şansının düşük olacağını gösterebilir. Ovulasyon indüksiyonu uygulanacak infertil çift bu konuda bilgilendirilirse, siklusa devam etme veya siklusu iptal etme kararına dâhil edilebilir. Böylece, başarısız ovulasyon indüksiyonu sikluslarıyla ilişkili maddi yük ve psikososyal baskı unsurlarından kaçınılabilir.

Bu tez çalışmasından elde edilen bulgular, klinik uygulamalarda kendilerine yer bulmadan önce dikkatle değerlendirilmelidir. Bu önerinin en önemli nedeni, çalışmanın gücünü kısıtlayan faktörlerin bulunmasıdır. Çalışmanın nispeten küçük ölçekli olması, bu nedenle ROC eğrisi analizi yapılamamış olması ve uzun dönem verilerin incelenmemiş olması; bu faktörlere örnek olarak verilebilir. Ovulasyon indüksiyonu için farklı farmakolojik ajanların kullanıldığı tüm olguların ve hem IUI uygulanan hem uygulanmayan katılımcıların hepsinin çalışmaya dâhil edilmesi, elde edilen bulgularda heterojeniteye sebep olabilir. Ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan infertil kadınlarda, tedavi başarısını öngörmek için kullanılacak erken foliküler dönem serum progesteron düzeyini belirlemek amacıyla ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

7. ÖZET

Primer infertilite, daha önce hiç gebeliği olmayan çiftler için en az bir yıl korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanırken sekonder infertilite, daha önce en az bir gebeliği olan çiftler için en az altı ay korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğe ulaşılamamasıdır. Anovulasyon, tuboperiotenal faktör, spermiogram bozuklukları, uterus anomalileri, servikal faktör ve endometriozis gibi etkenler; infertiliteye sebep olabilir. Menstrüel siklusun sonunda meydana gelen lutealiz etkin biçimde gerçekleşmediği veya tamamlanmadığı takdirde, erken foliküler fazda serum progesteron konsantrasyonları yüksek seyredecektir. Bu durum, implantasyon için endometriumda gerekli optimal mikro-çevrenin ve oosit/embryo kalitesinin olumsuz yönde etkilenmesine neden olabilir. Bu tez çalışması, ovulasyon indüksiyonu sikluslarında, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron düzeylerinin klinik gebelik oranlarını öngörmedeki başarısını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Ocak 2018 ve Haziran 2020 tarihleri arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine infertilite nedeniyle başvuran 125 çift çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; kadın yaşının 40 yıldan küçük olması, erkek yaşının 40 yıldan küçük olması ve ovulasyon indüksiyonu veya intrauterin inseminasyon (IUI) için endikasyon bulunması olarak belirlendi. Ovulasyon indüksiyonu için endikasyonlar; anovulasyon, uterin faktör, tek taraflı tubal faktör ve hipogonadotropik hipogonadizm olarak kabul edildi. Açıklanamayan infertilite, servikal faktör ve hafif erkek faktörü ise IUI endikasyonları idi. Kadın yaşının 40 yıl veya daha büyük olması, erkek yaşının 40 yıl veya daha büyük olması ve in vitro fertilizasyon (IVF) için endikasyon bulunması, çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak saptandı.

Bu tez çalışmasında, 125 infertil çiftin 48'ine (%38.6) klomifen sitrat, 33'üne (%26.4) letrozol ve 44'üne (%35.2) rekombinant gonadotropin verilerek ovulasyon indüksiyonu uygulandı. Bu çiftlerin 44'ünde (%35.2) IUI uygulandı. Ovulasyon

indüksiyonu uygulamaları sonucu 125 çiftin 41'inde (%32.8) klinik gebelik elde edildi ve 33 çiftte (%26.4) gebelik durumu devam ederken 8 çiftte (%6.4), ilk trimester sırasında gebelik kaybı gerçekleşti. Katılımcılar için erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron düzeylerinin ortalaması 1.01 ± 0.43 ng/ml olarak hesaplandı. Klinik gebelik elde edilemeyen kadın katılımcılarla karşılaştırıldığında; klinik gebelik elde edilen kadın katılımcıların ortalama vücut kitle indeksleri anlamlı olarak düşüktü (26.06 ± 4.34 kg/m² vs 24.29 ± 3.30 kg/m², $p=0.037$), ortalama pariteleri anlamlı olarak azdı (0.6 ± 0.2 vs 0.2 ± 0.1 , $p=0.026$), ortalama abortus sayıları anlamlı olarak fazlaydı (0.13 ± 0.03 vs 0.31 ± 0.02 , $p=0.034$) ve ortalama erken foliküler dönem serum progesteron düzeyleri anlamlı olarak düşüktü (1.29 ± 0.27 ng/ml vs 0.69 ± 0.33 ng/ml, $p=0.001$). Erken foliküler dönem serum progesteron değeri, ovulasyon indüksiyonu ile klinik gebelik elde etmek için bağımsız bir prognostik gösterge olarak bulundu ($p=0.001$).

Literatürle birlikte değerlendirildiğinde, bu tez çalışmasının bulguları, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron değerlerinin ovulasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda klinik gebelik şansını öngörmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu tez çalışması, nispeten küçük bir kohorta sahip olduğu için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi gerçekleştirilememiş ve bir kesme değeri belirlenememiştir. Dolayısıyla, klinik gebelik elde edilen katılımcılarda, erken foliküler dönemde ölçülen serum progesteron seviyelerinin ortalaması olan 1.29 ng/ml değeri, kesme değeri olarak kabul edilebilir. Buna göre, ovulasyon indüksiyonu başlanmadan önce, erken foliküler dönemde belirlenen serum progesteron düzeyinin >1.29 ng/ml olması, gebelik şansının düşük olacağını gösterebilir. Ovulasyon indüksiyonu uygulanacak infertil çift bu konuda bilgilendirilirse, siklusa devam etme veya siklusu iptal etme kararına dâhil edilebilir. Ovulasyon indüksiyonu ve IUI uygulanan infertil kadınlarda, tedavi başarısını öngörmek için kullanılacak erken foliküler dönem serum progesteron düzeyini belirlemek amacıyla ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

8. SUMMARY

Primar infertility can be defined as the inability to achieve pregnancy after at least 12 months of regular and unprotected sexual intercourse for couples who have had no pregnancy. Secondary infertility can be identified as the failure to conceive after at least of 6 months of regular and protected sexual intercourse for couples who have had at least one pregnancy. Anovulation, tuboperitoneal factor, spermiogram abnormalities, uterus anomalies, cervical factor and endometriosis can be the underlying causes of infertility. In case luteolysis occurs ineffectively and incompletely at the end of the preceding menstrual cycle, serum progesteron concentrations would remain to be elevated during the early follicular phase of the following cycle. This alteration would lead to the impairment of the optimal micro-environment within endometrium and oocyte/ embryo quality. This thesis study aims to determine the prognostic power of serum progesterone levels at early follicular phase for predicting clinical pregnancy rates in ovulation induction cycles.

This is a prospective review of 125 couples who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital due to infertility between January 2018 and June 2020. The couples who are aged younger than 40 years and the couples who had indications for ovulation induction and intrauterine insemination (IUI) were enrolled into the study. The indications for ovulation induction were enlisted as anovulation, uterine factor, unilateral tubal blockade and hypogonadotropic hypogonadism. The indications for IUI were addressed as unexplained infertility, cervical factor and mild male factor. The couples who were aged older than 40 years and the couples who had indications for in vitro fertilization (IVF) were excluded from the study.

In this thesis study, 48 out of 125 infertile couples (38.6%) received clomiphene citrate while 33 couples (26.4%) had letrozole and 44 couples (35.2%) had recombinant gonadotropin for ovulation induction. IUI was performed in 44 couples out of 125 couples (35.2%). Ovulation induction resulted in clinical

pregnancy in 41 couples out of 125 couples (32.8%). Clinical pregnancy ended up with ongoing pregnancy in 33 couples (26.4%) and spontaneous miscarriage during first trimester in 8 couples (6.4%). The mean serum progesterone concentration at early follicular phase was calculated to be 1.01 ± 0.43 ng/ml for female participants. When compared to the women who failed to conceive by ovulation induction, the women who were able to achieve pregnancy by ovulation induction had significantly lower body mass index (26.06 ± 4.34 kg/m² vs 24.29 ± 3.30 kg/m², $p=0.037$), significantly lower parity (0.6 ± 0.2 vs 0.2 ± 0.1 , $p=0.026$), significantly higher number of miscarriages (0.13 ± 0.03 vs 0.31 ± 0.02 , $p=0.034$) and significantly lower concentrations of serum progesterone at early follicular phase (1.29 ± 0.27 ng/ml vs 0.69 ± 0.33 ng/ml, $p=0.001$). Early follicular phase serum progesterone level was specified as an independent prognostic factor for predicting clinical pregnancy in ovulation induction cycles ($p=0.001$).

When these findings were taken into account with those of literature, it would be prudent to assume that serum progesterone concentrations at early follicular phase could be used to predict clinical pregnancy rates in ovulation induction cycles. Since this thesis study has a relatively small cohort, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis could not be performed and, thus, a cut-off value could not be determined. Therefore, the mean serum progesterone concentration measured at early follicular phase for the participants of this study could be accepted as the cut-off value (1.29 ng/ml) for predicting clinical pregnancy rate. Any measurement of serum progesterone concentration above 1.29 ng/ml at early follicular phase could be regarded as a poor prognostic factor for conception. Such a finding might allow the counselling of infertile couples who can decide to continue with the ovulation induction cycle or withdraw from this cycle. Further research is warranted to determine the early follicular phase serum progesterone concentration which can be used optimally for predicting the treatment success in women who are to undergo ovulation induction and IUI procedures.

KAYNAKLAR

1. YENİLMEZ , Ç. *İnfertilite Olgularında Psikiyatrik Danışmanlık*. Eskişehir: İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları, 1. Baskı, Hassa H(ed), 2003.
2. WORLD HEALTH ORGANİZATİON. *Manual for The Standardised Investigation and Diagnosis of Infertile Couple*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.
3. KIRCA, N., & PASİNLİOĞLU, T. İnfertilite Tedavisinde Karşılaşılan Psikososyal Sorunlar. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar*, 2013; 5(2):162-178.
4. AMANAK, K., KARAÖZ, B., & ÜMRAN, S. Modern Yaşamın İnfertilite Üzerine Etkisi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bulteni*, 2014; Cilt 13 Sayı 4, s345-350. 6p.
5. AUBUCHON, M., BURNEY, R. O., SCHUST, D. J., & YAO, M. W. İnfertilite ve Üremeye Yardımcı Teknoloji. Çev., Nedim Karadadaş. J. S. BEREK içinde, *Berek & Novak Jinekoloji*; 2017; s. 1133-1189). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
6. MUTLU, M., BAŞTU, E., & ÖKTEM, M. Açıklanamayan İnfertiliteye Güncel Bakış. *Gazi Medical Journal*, 2013; 29-32.
7. SELAM, F. B., & TOPÇUOĞLU, M. A. Luteal Faz Fizyolojisi ve Overi Stimüle Eden Ajanlarla Değişimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* , 2004.
8. FATEMİ, H., POPOVİC-TODOROVİC, B., PAPANİKOLAOU, E., DONOSO, P., & DEVROEY, P.. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update*, 2007; (13) 581– 590.
9. PEKCAN, M. K., & ÖZAKŞİT, G. Gonadotropin ile oluşturulan kontrollü ovaryan stimülasyon-intrauterin inseminasyon sikluslarında kullanılan progesteron formunun ve tedavi etkinliğinin karşılaştırılması. *Ege Tıp Dergisi*, 2019; 58(1):74-77.
10. HOFFMAN, B. L., SCHORGE, J. O., SCHAFFER, J. I., HALVORSON, L. M., BRADSHAW, K. D., & CUNNİNHAM, F. G. Üreme Endokrinolojisi, Williams Gynecology (Çeviri Edit: Yıldırım, G), 2015; Bölüm 15, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti, İstanbul, ss, 400-439.
11. OLİVE, D. L., & PALTER, S. F. Üreme Fizyolojisi. J. S. BEREK içinde, *Berek & Novak Jinekoloji* , 2017; s. 62-160. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
12. LENTON, E. A., LANDGREN, B. M., SEXTON , L., & HARPER, R. Normal Variation İn The Length Of The Follicular Phase Of The Menstrual Cycle: Effect Of Chronological Age. *Br J Obstet Gynaecol* , 1984; 91 (7): 681-4.
13. HODGEN, G. D. The Dominant Ovarian Follicle. *The Ayerst Lecture presented at the Thirty-Eighth Annual Meeting of The American Fertility Society, Las Vegas, Nevada*, 1982; March 23, 198.
14. MESSİNİS, I. E. Ovarian Feedback, Mechanism Of Action And Possible Clinical Implications. *Human Reproduction Update*, 2006; 557-71.

15. KESKİN, U., & ORHON, E. Üreme Fizyolojisi ve Folikülogenezis. S. GÜNALP, & K. YÜCE içinde, *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 2014; s. 44-56. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
16. GOUGEON, A.. Dynamics Of Follicular Growth In The Human: A Model From Preliminary Results. *Human Reproduction* , 1986; 81-87.
17. ÇOLGAR, U. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite. 1. Baskı*. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2006.
18. GOUGEON, A. Human Ovarian Follicular Development: From Activation Of Resting Follicles To Preovulatory Maturation. *Ann Endocrinol*, May; 2010; 71 (3):132-43.
19. ÖKTEM, Ö., & URMAN, B. Reproduktif Yaşam Siklusu: Folikülogenez ve Menstruasyon. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 2012; 1-24.
20. ROY, S. K., & TREACY, B. J. Isolation And Long-term Culture Of Human Preantral Follicles. *Fertil Steril*, 1993; 59:783-90.
21. ORİSAKA, M., TAJİMA, K., TSANG, B. K., & KOTSUJİ, F. Oocyte-Granulosa-Theca Cell Interactions During Preantral Follicular Development. *Journal of Ovarian Research.*, 2009; 2-9.
22. ERİCKSON, G. F. The Graafian Follicle: A Functional Definition. *Ovulation: Evolving Scientific And Clinical Concepts*, 2000; 31-48.
23. ERİCKSON, G. F. Normal Regulation Of Ovarian Androgen Production. *Seminars Reproductive Endocrinology*, 1993.
24. BARBONİ, B., TURRIANI, M., & GALEATİ, G. Vascular Endothelial Growth Factor Production In Growing Pig Antral Follicles. *Biol Reprod*, 2000.
25. BAERWALD, A. R., ADAMS, G. P., & PIERSON, R. A. Characterization of Ovarian Follicular Wave Dynamics in Women. *Biol Reprod*, 2003.
26. HALPIN, D. M., JONES, A., FINK, G., & CHARLTON, H. M. Post-natal Ovarian Follicle Development In Hypogonadal (HPG) And Normal Mice And Associated Changes In The Hypothalamic- pituitary Axis. *J Reprod Fertil*, 1986.
27. RYAN, K. J., & PETRO, Z. Steroid Biosynthesis of Human Ovarian Granulosa and Thecal Cells. *Clin Endocrinol Metab*, 1986.
28. HSEUH, A. J., ADASHİ, E. Y., JONES, P. B., & WELSH, T. H. Hormonal Regulation of the Differentiation of Cultured Ovarian Granulosa Cells. *Endocr Rev*, 1984.
29. WEİL, S. J., VENDOLA, K., ZHOU, J., ADESANYA, O., WANG, J., OKAFOR, J., & BONDY, C. A. Androgen Receptor Gene Expression in the Primate Ovary: Cellular Localization, Regulation, and Functional Correlations. *Clin Endocrinol Metab*, 1998.

30. CHAPPEL, S. C., RESKO, J. A., NORMAN, R. L., & SPIES, H. G. Studies on Rhesus Monkeys on the Site Where Estrogen Inhibits Gonadotropins: Delivery of 17β -estradiol to the Hypothalamus and Pituitary Gland. *Clin Endocrinol Metab*, 1981.
31. CHABAB, A., HEDON, B., ARNAL, F., DIAFOUKA, F., BRESSOT, N., FLANDRE, O., & CRISTOL, P. Follicular Steroids in Relation to Oocyte Development in Human Ovarian Stimulation Protocols. *Human Reproduction*, 1986.
32. YOSHIMURA, Y., SANTULLI, R., ATLAS, S., FUJII, S., & WALLACH, W. The Effects of Proteolytic Enzymes on in Vitro Ovulation in The Rabbit. *Am J Obstet Gynecol*, 1987.
33. YOSHIMURA, Y., & WALLACH, E. Studies on the Mechanism(s) of Mammalian Ovulation . *Fertil Steril*, 1987.
34. MCNATTY, K., SMITH, D., MAKRI, A., OSATHANONDH, R., & RYAN, K. The Microenvironment of the Human Antral Follicle: Interrelationships Among the Steroid Levels in Antral Fluid, the Population of Granulosa Cells, and the Status of the Oocyte in Vivo and in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979.
35. ANASTI, J., KALANTARIDOU, S., KIMZEY, L., GEORGE, M., & NELSON, L. Human Follicle Fluid Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations are Correlated With Luteinization in Spontaneously Developing Follicles. *Human*
36. JONES, G. Luteal Phase Defect: a Review of Pathophysiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1991.
37. LEROY, I., D'ACREMONT, M., BRAÏLLY-TABARD, S., FRYDMAN, R., MOUZON, J., & BOUCHARD, P.. A Single Injection of a Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist Cetrorelix Postpones the Luteinizing Hormone (LH) Surge: Further Evidence for the Role of GnRH During the LH Surge. . *Fertility and Sterility*, 1994.
38. HOFF, J., QUIGLEY, M., & YEN, S.. Hormonal Dynamics at Midcycle: a Reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983.
39. SPEROFF, L., & GORDON, J.. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı. Çeviri: Işık AZ, Vicdan K, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2003.
40. WUTTKE, W., THEILING, K., HINNEY, B., & PITZEL, L. Regulation of Steroid Production and its Function Within the Corpus Luteum. *Steroids*, 1998.
41. SHOUPÉ, D., MISHELL, D., FOSSUM, G., BOPP, B., SPITZ, I., & LOBO, R. Antiprogestin Treatment Decreases Midluteal Luteinizing Hormone Pulse Amplitude And Primarily Exerts a Pituitary Inhibition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1990.
42. SOULES, M., STEINER, R., & CLIFTON, D.. Progesterone Modulation of Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion in Normal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984.
43. LENTON, E., LANDGREN, B., & SEXTON, L.. Normal Variation in the Length of the Luteal Phase of the Menstrual Cycle: Identification of the Short Luteal Phase. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994.

44. SCOTT, R., NAVOT, D., HUNG-CHING, L., & ROSENWAKS, Z.. A Human in Vivo Model for the Luteal Placental Shift. *Fertil Steril*, 1991.
45. WUTTKE, W., THEILING, K., HINNEY, B., & PITZEL, L. Regulation of Steroid Production and its Function Within the Corpus Luteum. *Steroids*, 1998.
46. ÖCAL, H., DOĞAN, H., SAAT, N., & AYDIN, M.. Progesteron, Progestinler ve Antiprogestinler. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Obstet Gynecol-Special Topics*, 2015 .
47. LESSEY, B., KILLAM, A., METZGER, D., HANEY, A., GREENE, G., & McCARTY, K. Immunohistochemical Analysis of Human Uterine Estrogen and Progesterone Receptors Throughout the Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1988.
48. BEATO, M.. Gene Regulation by Steroid Hormones, 1989.
49. HABBEMA, J., COLLINS, J., LERIDON, H., EVERS, J., LUNENFELD, B., & TEVELDE, E. Towards Less Confusing Terminology in Reproductive Medicine: A Proposal . *Human Reproduction*, 2004.
50. LİSA, M., & HALVORSON, M. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi. B. L. HOFFMAN, J. O. SCHORGE, J. I. SCHAFFER, L. M. HALVORSON, K. D. BRADSHAW, & F. G. CUNNINGHAM içinde, *Williams Jinekoloji*, 2015; (s. 506-529). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
51. KAMEL, R. M. . Management of The Infertile Couple: an Evidence Based Protocol. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010.
52. EVERS, J. L. . *Female Subfertility*, 2002; Volume 360, Issue 9327, 13 July, Pages 151-159: The Lancet.
53. LİSA, M., & HALVORSON, M. (2015). Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Menopoz. B. L. HOFFMAN, J. O. SCHORGE, J. I. SCHAFFER, L. M. HALVORSON, K. D. BRADSHAW, & F. G. CUNNINGHAM içinde, *Williams Jinekoloji*, 2015; s. 400-440. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
54. KREIDER, R., & FIELDS, J.. Number, Timing and Duration of Marriages and Divorces:1996. *Current Population Reports*, 2002; P70-80. U.S. Census Bureau, Wash İngton.
55. IMUDIA, A., DETTİ, L., PUSCHECK , E., YELIAN, F. D., & DIAMOND, M. P. . The Prevalence of Trachomatis and neisseria Gonorrhoeae Infections, and The Rubella Status of Patients Undergoing an Initial Infertility Evaluation. *Assisted Reproduction*, 2008.
56. WORLD HEALTH ORGANİZATİON.. Recent Advances in Medically Assisted Conception - Introduction. *WHO Technical Report Series*, 1992.
57. MELMED, S., CASANUEVA, F., HOFFMAN, A. R., KLEINBERG, D. L., MONTORİ, V. M., SCLECHTE, J. A., & WASS, J. A.. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011.
58. UNUANE, D., TOURNAYE, H., VELKENIERS, B., & POPPE, K.. Endocrine Disorders & Female Infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011.

59. GREENHALL, E., & VESSEY, M.. The Prevalence of Subfertility: A Review of The Current Confusion and A Report of 2 New Studies. *Fertil Steril*, 1990 .
60. BRAKE, A., & KRAUSE, W.. Decreasing Quality of Semen. *British Medical Journal*, 1992 .
61. TREMELLEN, K.. Oxidative Stress and Male Infertility—A Clinical Perspective. *Hum Reprod Update*, 2008.
62. VERİT, F. F., VERİT, A., KOÇYİĞİT, A., ÇİFTÇİ, H., ÇELİK, H., & KÖKSAL, M. . No Increase in Sperm DNA Damage and Seminal Oxidative Stress in Patients With Idiopathic Infertility. *Arch Gynecol Obstet*, 2006.
63. CHANG, M. C. Fertilizing Capacity of Spermatozoa Deposited into the Fallopian Tubes. *Nature*, 1951.
64. TURUNÇ, T. Tüm yönleriyle TESE. *Androloji Bülteni*, 2006 .
65. DAVID, K. G., WEISMANN, A., HOWLES, C. M., & SHOHAM, Z.. Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı (Laboratuvar ve Klinik Görüşler). *Nobel Tıp Kitabevi*, 2010.
66. SATAR, D. A., & GENÇDAL, S. . Sperm Değerlendirmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2013. Çukurova Üniversitesi.
67. DELİLBAŞI, L. . İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Laboratuvar Yöntemleri. *Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri*, 2008.
68. CROSIGNANI, P. G., COLLINS, J., COOKE, I., DICZFALUSY, E., & RUBBIN, B.. Recommendations of The ESHRE Workshop on 'Unexplained Infertility'. *Hum Reprod*, 1993 .
69. BONGSO, A. . Handbook on Blastocyst Culture. *National University*, 1999.
70. GUERMANDİ, E., VEGETTİ, W., BIANCHI, M. M., UGLIETTİ, A., RAGNI, G., & CROSIGNANI, P.. Reliability of Ovulation Tests in Infertile Women . *Obstet Gynecol*, 2001 .
71. MILLER, P., & SOULES, M. . The Usefulness of a Urinary LH Kit For Ovulation Prediction During Menstrual Cycles of Normal Women . *Obstet Gynecol*, 1996.
72. WATHEN, N., PERRY, L., LILFORD, R., & CHARD, T.. Interpretation of Single Progesterone Measurement in Diagnosis of Anovulation and Defective Luteal Phase: Observations on Analysis of The Normal Range . *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984.
73. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and Treatment for Unexplained Infertility. *Fertil Steril*, 2006.
74. ERÇOBAN, S., KOÇAK, M., ÇALIŞKAN, E., ŞİMŞİR, C., KAPLAN, M., & HABERAL, A. Intrauterin Patoloji Şüphesi Bulunan Infertil Olguların Değerlendirilmesinde Sonohisterografinin Tanısal Önemi. *T Klin J Gynecol Obst.*, 2001.
75. KREMKAU, F. .Diagnostic Ultrasound: Principles, Instruments and Exercises. *Philedelphia: WB Saunders*, 1989.

76. ŞENCAN, D., GÖKSEDEF, P. Ç., GÖRGEN, H., KAYAOĞLU, Z., & ÇETİN, A. . İnfertilite ve Rekürren Gebelik Kayıplarında Uterin Patolojilerin Tanısında Transvajinal Ultrasonografi Güvenli ve Yeterli midir ? *Orijinal Araştırma*, 2007.
77. YILDIRIM, M. . Histerosalpingografi ve İnfertilite . *T Klin Jinekoloji*, 1991.
78. ROWE, P., HARGREAVE, T., & MELLOWS, H.. Diagnostic Procedures of Female Partner, Other Procedures. *Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. World Health Organization, 1993.
79. CROSIĞNANI, P., & RUBİN, B.. Optimal Use of Infertility Diagnostic Tests and Treatments. *The ESHRE Capri Work-shop Group*, 2000.
80. COHEN, L., & VALLE, R.. Role of Vaginal Sonography and Hysterosonography in The Endoscopic Treatment of Uterine Myomas. *Fertil Steril*, 2000.
81. RIZK, B., GARCIA-VELASCO, J., SALLAM, H., & MAKRIĞIANNAKIS, A.. Infertility and Assisted Reproduction . *Cambridge Medicine*, 2008.
82. DAN, U., OELSNER, G., GRUBERG, L., EZRA, D., & MENCZER, J.. Cerebral Embolization and Coma After Hysterosalpingography With Oil-Soluble Contrast Medium. *Fertil Steril* , 1990.
83. SPRİNG, D., BARKAN, H., & PRUYN, S. Potential Therapeutic Effects of Contrast Materials in Hysterosalpingography: a Prospective Randomized Clinical Trial. *Kaiser Permanente Infertility Work Group. Radiology*, 2000 .
84. FORSEY, J., CAUL, E., PAUL, I., & HULL, M. . Chlamydia Trachomatis, Tubal Disease and The Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Infection Following Hysterosalpingography. *Human Reprod*, 1990.
85. ALPER, M., GARNER, P., SPENCE, J., & QUARRINGTON , A. Pregnancy Rates After Hysterosalpingography With Oil- and Water-Soluble Contrast Media . *Obstet Gynecol*, 1986.
86. YETİMALAR, H., SEĞMEN, M., KASAP, B., SOYLU, F., ÇUKUROVA, K., YILDIZ, A., ÖZCAN, A.. İnfertil Olgularda Laparoskopi ve Histerosalpingografinin Tanısal Değerlerinin Karşılaştırılması. *Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*, 2011.
87. MAATHUIS, J., HORBACH, J., & HALL van, E. A Comparison of The Results of Hysterosalpingography and Laparoscopy in The Diagnosis of Fallopian Tube Dysfunction . *Fertil Steril*, 1972.
88. BALSAK, D., TÖZ, E., & ESER, A.. İnfertilite Tanısında Transvajinal Hidrolaparoskopi Kullanımı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015.
89. BETTOCCHI, S., NAPPI, L., CECI, O., & SELVAGGI, L. . Office Hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North*, 2004 .
90. BROWN, S., CODDINGTON, C., SCHNORR, J., TONER, J., GIBBONS, W., & OEHNİNGER, S.. Evaluation of Outpatient Hysteroscopy, Saline Infusion Hysterosonography, and Hysterosalpingography in Infertile Women: a Prospective, Randomized Study. *Fertility and Sterility*, 2000.

91. JAYAPRAKASAN, K., CAMPBELL, B., HOPKISSON, J., JOHNSON, I., & FENNING, N. R.. A Prospective, Comparative Analysis of Anti-mullerian Hormone, Inhibin-B, and Three-dimensional Ultrasound Determinants of Ovarian Reserve in The Prediction of Poor Response To Controlled Ovarian Stimulation. *Fertil Steril*, 2010.
92. KARLI, P. . Over Rezervini Değerlendirmede Neler Önemlidir? *Sağlık Bilimlerinde Güncel Akademik Çalışmalar*, 2018; Cilt: 1.
93. DURU, N. K., CEYHAN, S. T., ALANBAY, İ., MUHCU, M., KESKİN, U., & BAŞER, İ. . Anti Müllerian Hormon Düzeylerinin İn vitro Fertilizasyonda Kullanımı. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 2008; Cilt:39 Yıl.
94. MARCA, A. L., BROEKMANS, F. J., VOLPE, A., FAUSER, B. C., & MACKLON, N. S. . Anti-Mullerian Hormone (AMH): What Do We Still Need to Know? *Human Reproduction*, 2009.
95. BANCSI, L. F., BROEKMANS, F. J., EIJKEMANS, M. J., JONG, F. H., HABBEMA, F., & VELDE, E. R. . Predictors of Poor Ovarian Response in In Vitro Fertilization; A Prospective Study Comparing Basal Markers of Ovarian Reserve. *Fertil Steril*, 2002.
96. FRATTARELLI, J. L., LAURIA-COSTAB, D. F., MILLER, B., BERGH, P. A., & SCOTT, R. T.. Basal Antral Follicle Number and Mean Ovarian Diameter Predict Cycle Cancellation and Ovarian Responsiveness in Assisted Reproductive Technology Cycles. *Fertil Steril*, 2000.
97. HANSEN, K. R., MORRIS, J. L., THYER, A. C., & SOULES, M. R. . Reproductive Aging and Variability in The Ovarian Antral Follicle Count: Application in The Clinical Setting. *Fertil Steril*, 2003.
98. HSU, A., ARNY, M., KNEE, A. B., BELL, C., COOK, E., NOVAK, A. L., & GROW, D. R.. Antral Follicle Count in Clinical Practice: Analyzing Clinical Relevance. *Fertil Steril*, 2010.
99. GÜDÜCÜ, N., ÜNSAL, M., TURAN, C., & ÜNAL, O.. Premenopozal Anormal Uterin Kanamalı Hastalarda Salin İnfüzyon Sonografi, Histeroskopi ve Endometrial Küretaj Sonuçlarının Karşılaştırılması. *T Klin Jineköl Obst*, 2002.
100. GÖRKEMLİ, H., & DEMİR, M. T.. Ovulasyon İndüksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*, 2018.
101. GÜLERMAN, H. C., & ORUÇ, A. S.. Açıklanamayan İnfertilitede Ovulasyon İndüksiyonu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*, 2018.
102. KOUSTA, E., WHITE, D. M., & FRANKS, S. Modern Use Of Clomiphene Citrate in Induction Of Ovulation. . *Hum Reprod Update*, 1997.
103. HARITHA, S., & RAJAGOPALAN, G.. Follicular Growth, Endometrial Thickness, and Serum Estradiol Levels in Spontaneous and Clomiphene Citrate-induced Cycles. *Int J Gynecol Obstet*, 2003.
104. IMANI, B., EIJKEMANS, M. J., te VELDE, E., HABBEMA, J. D., & FAUSER, B.. A Nomogram To Predict The Probability of Live Birth After Clomiphene Citrate

- Induction of Ovulation in Normogonadotropic Oligoamenorrheic Infertility. *Fertil Steril*, 2002.
105. DICKEY, R. P., TAYLOR, S. N., CUROLE, D. N., RYE, P. H., LU, P. Y., & PYRZAK, R.. Relationship of Clomiphene Dose and Patient Weight To Successful Treatment. *Hum Reprod*, 1997.
 106. DICKEY, R. P., & HOLTKAMP, D. E.. Development, Pharmacology and Clinical Experience With Clomiphene Citrate. *Hum Reprod Update*, 1996.
 107. Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine. *Use of Clomiphene Citrate in Women*, 2003.
 108. PARSANEZHAD, M. E., ALBORZI, S., & JAHROMI, B. N.. Bromokriptine in Clomiphene Citrate-resistant Polycystic Ovary Syndrome and Normal Prolactin Level. *J Fertil* , 2002.
 109. PARSANEZHAD, M. E., ALBORZI, S., MOTAZEDIAN, S., & OMRANI, G.. Use of Dexamethasone and Clomiphene Citrate in The Treatment of Clomiphene Citrate-resistant Patients With Polycystic Ovary Syndrome and Normal DHEAS Levels. *Fertility and Sterility*, 2002.
 110. PHIPPS, R. W.. Polycystic Ovary Syndrome and Ovulation Induction. *Obstetrics and Gynecology Clinics* , 2001.
 111. KOCAK, M., CALISKAN, E., SIMSIR, C., & HABERAL, A.. Metformin Therapy Improves Ovulatory Rates, Cervical Scores and Pregnancy Rates in Clomiphene Citrate Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*, 2002.
 112. FAUSER, B. C., & Van HEUSDEN, A. M.. Manipulation of Human Ovarian Function: Physiological Concepts and Clinical Consequences. *Endocr Rev.*, 1997.
 113. HOMBURG, R., & INSLER, V.. Ovulation Induction in Perspective. *Hum Reprod Update*, 2002.
 114. DALE, O., TANBO, T., LUNDE, O., & ABYHOLM, T.. Ovulation Induction With Low-dose Follicle-stimulating Hormone in Women With The Polycystic Ovary Syndrome . *Acta Obstet Gynecol Scand* , 1993.
 115. CHRISTIN-MAITRE, S., HUGUES, J. N., & Recombinant FSH Study Group.. A Comparative Randomized Multicentric Study Comparing The Step-up Versus Step-down Protocol in Polycystic Ovary Syndrome . *Hum Reprod* ., 2003.
 116. LU, P. Y., CHEN, A. L., ATKINSON, E. J., LEE, S. H., ERICKSON, L. D., & ORY, S. J.. Minimal Stimulation Achieves Pregnancy Rates Comparable To Human Menopausal Gonadotropins in The Treatment of Infertility . *Fertil Steril*, 1996.
 117. PATIL, M.. Tamoxifen Citrate For Ovulation Induction. *Manual of Ovulation Induction GN Allahbadia, Jaypee Brothers, New Delhi.*, 2005.
 118. WANG, C. W., HORNG, S. G., CHEN, C. K., WANG, H. S., HUANG, H. Y., LEE, C. L., & SOONG, Y. K.. Ovulation Induction With Tamoxifen and Alternate-day Gonadotrophin in Patients With Thin Endometrium . *Reprod Biomed Online*, 2008.

119. STEINER, A. Z., TERPLAN, M., & PAULSON, R. J.. Comparison of Tamoxifen and Clomiphene Citrate For Ovulation Induction: A Meta-analysis. *Hum Reprod.*, 2005.
120. BAYAR, U., BASARAN, M., KIRAN, S., COSKUN, A., & GEZER, S.. Use of an Aromatase Inhibitor in Patients With Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomized Trial. *Fertil Steril.*, 2006.
121. BADAWEY, A., SHOKEIR, T., ALLAM, A. F., & ABDELHADY, H. Pregnancy Outcome After Ovulation Induction With Aromatase Inhibitors or Clomiphene Citrate in Unexplained Infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* ., 2009.
122. GÜVEN, S., & GÜNALP, S.. İntrauterin İnseminasyon. *Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics.*, 2008.
123. INHORN, M., & PATRIZIO, P.. Infertility Around The Globe: New Thinking On Gender, Reproductive Technologies and Global Movements In The 21st Century. *Huö Reprod Update*, 2015; 21(4):411-26.
124. CAHILL , D., & WARDLE, P.. Management Of Infertility. *BMJ*, 2002; 325(7354):28-32.
125. BALEN, A., & RUTHERFORD, A. . Management Of Infertility. *BMJ*,2007; 335(7620):60811.
126. TARABORRELLI, S.. Physiolojy, Productionand Action Of Progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* , 2015; 94 Suppl 161:8-16.
127. KAORE, S., LANGADE, D., YADAY, V., SHARMA, P., THAWANI , V., & SHARMA, R. Novel Actions Of Progesterone: What We Know Today and What Will Be The Scenario In The Future? *J Pharm Pharmacol*, 2012; 64(8): 1040-62.
128. MIHM, M., GANGOOLY, S., & MUTTUKRISHNA, S. The Normal Menstrual Cycle In Women . *Anim Reprod Sci*, 2011; 124(3-4):229-36.
129. MESSINIS, I., MESSINI, C., & DAFOPOULOS, K. Novel Aspects Of The Endocrinology Of The Menstrual Cycle. *Reprod Biomed Online*, 2014; 28(6):714-22.
130. KECK, C., NEULEN, J., BREIG-LAUDEL, S., & BRECKWOLDT, M. . Elevated Serum Progesterone Concentrations During The Early Follicular Phase Of The Menstrual Cycle: Clinical Significance and Therapeutic Implications. *Gynecol Endocrinol*,1999; 13(3):161-5.
131. BOSCH, E., LABARTA, E., CRESPO, J., SIMON, C., REMOHI, J., JENKINS, J., & PELLICER, A.. Circulating Progesterone Levels and Ongoing Pregnancy Rates In Controlled, 2010.
132. SIMS, J., SELTMAN, H., & MUASHER, S.. Early Follicular Rise Of Serum Progesterone Concentration In Response To A Flare-up Effect Of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Impairs Follicular Recruitment For In-Vitro Fertilization. *Hum Reprod* , 1994; 9(2):235-40.
133. KOLIBIANAKIS , E., ZIKOPOULOS, K., SMITZ, J., CAMUS, M., TOUENAYE , H., VAN STEIRTEGHEM, A., & DEVROEY, P.. Elevated Progesterone At

- Initiation Of Stimulation is Associated With a Lower Ongoing Pregnancy Rate After IVF Using GnRH Antagonists. *Hum Reprod*, 2004; 19(7):1525-9.
134. TANG, Y., GONG, F., LIN, G., & LU, G.. Early Follicular Progesterone Concentrations and In Vitro Fertilization Pregnancy Outcomes. *Fertil Steril*, 2007; 87(4):991-4.
 135. KASUM, M., RADA KOVIC, B., SIMUNIC, V., & ORESKOVIC, S.. Preovulatory Progesterone Rise During Ovarian Stimulation For IVF. *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29(8):744-8.
 136. KASUM, M., SIMUNIC, V., VRCIC, H., STANIC, P., ORESKOVIC, S., & BEKETIC-ORESKOVIC, L. Follicular Progesterone Elevations With Ovulation Induction For IVF. *Gynecol Endocrinol*, 2014; 30(8):537-41.
 137. HAMDINE, O., MACKLON, N., EIJKEMANS, M., LAVEN, J., COHLEN, B., VERHOEFF, A., CETRO TRIAL STUDY GROUP.. Elevated Early Follicular Progesterone Levels and In Vitro Fertilization Outcomes: A Prospective Intervention Study and Meta-Analysis. *Fertil Steril*, 2014; 102(2):448-54.
 138. LISTIJONO, D., KILANI, S., TILIA, L., GARRETT, D., & CHAPMAN, M. Is Measurement Of Progesterone Level Prior To FSH Stimulation Useful In GnRH-Antagonist Cycles? *Hum Fertil (Camb)*, 2015;18(4):234-7.
 139. VENETIS, C., KOLIBIANAKIS, E., BOSDOU, J., LAINAS, G., SFONTOURRIS, I., TARLATZIS, B., & LAINAS, T.. Basal Serum Progesterone And History Of Elevated Progesterone On The Day Of hCG Administration are significant predictors of Late Follicular Progesterone Elevation In GnRH Antagonist IVF Cycles. *Hum Reprod*, 2016; 31(8):1859-65
 140. URMAN, B., ALATAS, C., AKSOY, S., MERCAN, R., IŞIKLAR, A., & BALABAN, B.. Elevated Serum Progesterone Level On The Day Of Human Chorionic Gonadotropin Administration Does Not Adversely Affect Implantation Rates After Intracytoplasmic Sperm Injection and Embryo Transfer. *Fertil Steril*, 1999; 72(6):975-9
 141. SALEH, H., OMRAN, M., & DRAZ, M.. Does Subtle Progesterone Rise On the Day Of HCG Affect Pregnancy Rate In Long Agonist ICSI Cycles? *J Assist Reprod Genet*, 2009;26(5):239-42.
 142. CUI, N., ZHANG, J., XU, Y., JIANG, L., YANG, A., & HAO, G.. Premature Progesterone Rise Positively Correlates With Clinical Pregnancy Rate in In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Patients With Good Ovarian Response. *Horm Metab Res*, 2017; 49(5):372-9.
 143. LI, R., QIAO, J., WANG, L., LI, L., ZHEN, X., LIU, P., & ZHENG, X.. MicroRNA Array and Microarray Evaluation Of Endometrial Receptivity in Patients With High Serum Progesterone Levels On The Day Of hCG Administration. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011; 9:29.
 144. GROENEWOUD, E., MACKLON, N., COHLEN, B., & ANTARCTICA STUDY GROUP.. The Effect Of Elevated Progesterone Levels Before HCG Triggering In

Modified Natural Cycle Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. *Reprod Biomed Online* , 2017; 34(5):546-54.

145. BOSCH, E., VALENCIA, I., ESCUDERO, E., CRESPO, J., SIMON C., REMOHI, J., & PELLICER, A.. Premature Luteinization During Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Cycles and its Relationship With In Vitro Fertilization Outcome. *Fertil Steril*, 2003; 80(6): 1444-9.
146. MATTORRAS, R., RUIZ, J., MENDOZA, R., RUIZ, N., SANJURJO, P., & RODRIGUEZ-ESCUDERO, F.. Fatty Acid Composition Of Fertilization—Failed Human Oocytes. *Hum Reprod*, 1998;13:2227-30.
147. REQUENA, A., HERRERO, J., LANDERAS , J., NAVARRO, E., NEYRO, J., SALVADOR, C., GRANA-BARCIA, M.. Use Of Letrozole in Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Reprod Update*, 2008;14(6):571-82.

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	06.03.2020	Toplantı Numarası	2020/3	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu	2011-KAEK-2
134-Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Ovulasyon İndüksiyonu Sikluslarında Erken Foliküler Dönemde Serum Progesteron Düzeylerinin Gebeliği Ön Görme Gücü" konulu <u>Girişimsel Olmayan</u> Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi.  A. SEİGİBİDİR 06.03.2020 Dr. Öğr. Üyesi Eyrim Suna ARIKAN Raportör							

OVULASYON İNDÜKSİYONU SIKLUSLARINDA
BAŞARIYI ÖNGÖREN DEĞİŞKENLERİN BELİRLENMESİ

ADI-SOYADI:

TELEFON:

YAŞI:

G:

P:

A:

D&C:

TARİH:

DOSYA NO:

EŞİNİN YAŞI:

BOY // VÜCUT AĞIRLIĞI:

MESLEĞİ:

EĞİTİM DÜZEYİ:

EVLİLİK SÜRESİ:

İNFERTİLİTE SÜRESİ:

PRİMER // SEKONDER İNFERTİLİTE:

ANOVULASYON VAR // YOK

TUBAL FAKTÖR VAR // YOK

UTERİN FAKTÖR VAR // YOK

ERKEK FAKTÖRÜ VAR // YOK

HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM VAR // YOK

ÖNCEKİ İNFERTİLİTE TEDAVİSİ:

KRONİK HASTALIK:

GEÇİRİLMİŞ CERRAHİ:

BAZAL FSH:

BAZAL LH:

BAZAL ESTRADİÖL:

BAZAL TSH:

BAZAL TİROKSİN:

BAZAL PROLAKTİN:

BAZAL AFC:

SPERM SAYIMI:

SPERM MOTİLİTESİ:

KRUGER:

CC // LETROZOL // rec FSH // rec FSH+ rec LH KAÇINCI

SİKLUS?

IUI YAPILDI // YAPILMADI:

ERKEN FOLİKÜLER PROGESTERON:

KLİNİK GEBELİK VAR // YOK



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi



Sayı : 70847213-900-E.
Konu : Hastane Verileri- Uzmanlık Tezi (Dr.
Mine KANAT PEKTAŞ)

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 26/02/2020 tarihli ve E.3995 sayılı yazı.

Anabilim Dalınız da görev yapan Doç. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ' ın sorumluluğunda “Ovulasyon İndüksiyonu Siklusların da Erken Foliküler Dönemde Serum Progesteron Düzeylerinin Gebeliği Ön Görme Gücü" konulu uzmanlık tez çalışma ile ilgili 20-40 yaş aralığında ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastaların hastane verilerini retrospektif olarak kullanma isteğiniz Başhekimliğimizce uygun görülmüş olup, çalışmalarımıza Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanması hususunda;

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Tolga ERTEKİN
Başhekim a.
Başhekim Yardımcısı

Ek: Uzmanlık tezi izni_0_2338271_1

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.255.49.26/enVision/Dogrula/NU4VRP2>

Adres: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtüol Mah. 2078 Sok. No:3 AFYONKARAHİSAR
Elektronik Ağ: www.afsu.edu.tr

Bilgi için: Özlem Çelik
Unvanı: Büro Personeli

