

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

İNFERTİL HASTALARDA IVF ÖNCESİ FSH/LH ORANININ GEBELİK
BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. TUĞÇEHAN ŞİMŞEKLER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

İNFERİL HASTALARDA IVF ÖNCESİ FSH/LH ORANININ GEBELİK
BAŞARISI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. TUĞÇEHAN ŞİMŞEKLER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet ÇOLAKOĞLU

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi'nde ; Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu, Prof. Dr. Ali Acar, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli, Prof. Dr. Kazım Gezginç, Doktor Öğretim Üyesi Emine Türen Demir, Doktor Öğretim Üyesi Hasan Energin, Doktor Öğretim Üyesi Jule Eriç Horasanlı, Doktor Öğretim Üyesi Fatma Kılıç'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bölümde birlikte görev yaptığım, tecrübelerinden yararlandığım değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Son olarak her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde maddi, manevi desteklerini esirgemeyen annem Fikriye Ayazođlu'na, babam Yılmaz Ayazođlu'na, desteğini ve ilgisini her zaman hissettiren sevgili eşim Dr. M.Osman Şimşekler'e ve gelişıyle bizi çok mutlu eden biricik kızımız Ece'ye;

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnfertilite	2
2.1.1. İnfertilite Nedenleri	2
2.1.2. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	3
2.1.3. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	6
2.1.4. Açıklanamayan İnfertilite.....	8
2.2. İnfertilite Tedavi Seçenekleri.....	9
2.2.1. İnfertilitede Nedene Yönelik Tedavi	10
2.2.2. Ovulasyon İndüksiyonu	11
2.2.3. İntrauterin İnseminasyon.....	14
2.2.4. İn Vitro Fertilizasyon	15
2.2.4.1. Kullanılan İlaçlar.....	16
2.2.4.2. Tedavi Protokolleri.....	19
2.2.4.3. Monitorizasyon	19
2.2.4.4. Ovulasyonun Tetiklenmesi.....	20
2.2.4.5. Oosit Toplama İşlemi (OPU)	21
2.2.4.6. Fertilizasyon ve Mikroenjeksiyon İşlemi.....	22
2.2.4.7. Embriyo Trasnferi	24

3. MATERYAL METOD	26
4. İSTATİKSEL YÖNTEM	27
5.BULGULAR.....	27
6.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
7. KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR

OPU: Oosit Toplama (Oocyte Pick-Up)

EK: Endometrial Kalınlık

AMH: Anti Müllerian Hormon

OI: Ovulasyon İndüksiyonu

ICSI: İnter Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

CCCT: Klomifen Sitrat Challenge Test

E2: Östradiol

EFORT: Eksojen FSH Over Rezerv Testi

GAST : GnRH agonist stimülasyon test

ET: Embriyo Transferi

FSH: Follikül Stimulan Hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

GnRH_a: Gonadotropin Releasing Hormon Analogları

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

hMG: Human Menopozal Gonadotropin

IUI: İnter Uterin İnseminasyon

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

KOH: Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon

LH: Luteinizan Hormon

OHSS: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu

rFSH: Rekombinant FSH

YÜT: Yardımla Üreme Teknikleri

IU/L: İnternasyonal ünite/litre

pg/mL: Pikogram/mililitre

ng/dL: nanogram/desilitre

mIU/ml: miliinternasyonal ünite/mililitre

IU/gün :İnternasyonal ünite/gün

mcg: mikrogram

mm: milimetre

USG: Ultrasonografi

TV-USG: Transvajinal Ultrasonografi

TA-US: Transabdominal Ultrasonografi

FKA: Fetal Kalp Atımı

AFC: Antral Folikül Sayısı

B-HCG : Beta-Human Chorionic Gonadotropin

W.H.O: World Health Organization

PCOS: Polikistik Over Sendromu

IM: İntramüsküler

IV: İntravenöz

TESA: Testiküler Sperm Aspirasyonu

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

MESA : Mikrocerrahi ile Sperm Aspirasyonu

ÖZET

İnfertil hastalarda IVF öncesi FSH/LH oranının gebelik başarısı üzerine etkisinin araştırılması

Amaç: Çalışmamızda IVF öncesi FSH/LH oranının gebelik başarısı üzerine etkisini ve ovaryan cevabı öngörmedeki başarısını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2018 ocak ile 2021 aralık tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesine çeşitli infertilite nedenleriyle başvuran ve IVF-ET tedavisi uygulanan toplam 265 hastayı kapsamaktadır. Çalışma verileri hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar erken foliküler faz FSH/LH oranına göre 2 gruba ayrılmıştır. **Grup1:** (FSH/LH<2) 211, **Grup 2 :** (FSH/LH ≥2) 54 hastadan oluşmaktadır. Elde edilen veriler gruplar arası IVF sonuçları açısından uygun istatistik yöntemle karşılaştırılmıştır. Gruplar arası değerlendirilen parametreler; yaş, infertilite nedenleri, gonadotropin başlangıç dozu, tedavi stimülasyon süresi, kullanılan gonadotropin toplam dozu, toplanan oosit sayısı, gelişen embriyo sayısı, OPU(oosit pick up) günü östrojen değeri, OPU günü EK(endometrial kalınlık),12.gün progesteron değeri, biyokimyasal gebelik sayısı, klinik gebelik sayısı ve canlı doğum sayısı şeklindedir. FSH değerinin 11 IU/L ve üzerinde olması, yaş 40 üzerinde olması, infertilite nedeni olarak PCOS (Polikistik over sendromu) olması ve herhangi bir nedenle embriyo transferi iptali çalışmamızda hariç tutulma kriteri olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda KOH(Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon) sonucunda OPU günü östrojen düzeyi ve toplanan total oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FSH/LH oranı düşük olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Kullanılan gonadotropin başlangıç dozu, kullanılan gonadotropin toplam doz, OPU günü ölçülen endometrium kalınlığı, stimülasyon süresi, gelişen embriyo sayısı ve 12.gün progesteron değeri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Hastaların IVF-ET tedavisi sonrası biyokimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranları her iki grupta benzer olarak sonuçlanmış, istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir

Sonuç: Çalışmamızda IVF- ICSI -ET tedavisine alınan 265 hastanın verilerinin retrospektif incelenmesi sonucunda; normal aralıkta FSH değerine sahip hastalarda FSH/LH oranı ile OPU günü östrojen düzeyi ve toplanan total oosit sayısı arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Elde edilen veriler; normal FSH değerine sahip FSH/LH oranı 2 ve üzerinde olan grupta KOH(Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon) sonucunda düşük yanıtı ovaryan cevap gerçekleşebileceği anlamına gelmektedir. Ancak gebelik oranları her iki grupta benzerdir. FSH/LH oranının IVF sonucunda gebe kalma oranına negatif bir etkisinin olmadığını görmekteyiz. Ancak düşüncemiz FSH/LH oranının 2 ve üzerine çıkmasının, hastalarda kötü over yanıtını öngörmede kullanılacak parametrelerden biri olabileceği yönündedir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, FSH/LH oranı, ovaryan rezerv

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF FSH/LH RATIO ON PREGNANCY SUCCESS BEFORE IVF IN INFERTILE PATIENTS

Objective: In our study, we have investigated the effect of FSH/LH ratio before IVF on pregnancy success and its success in predicting ovarian response.

Material and method: : This study includes a total of 265 patients who applied to Necmettin Erbakan University, Department of Obstetrics and Gynecology, IVF-ET treatment for various infertility reasons, between January 2018 and December 2021. Study data was obtained by retrospectively examining patient files. The patients included in the study were divided into 2 groups according to the early follicular phase FSH/LH ratio. **Group 1:** (FSH/LH<2) 211 patients, **Group 2:** (FSH/LH \geq 2) 54 patients. The obtained data was compared with the appropriate statistical method in terms of IVF results between groups. Parameters evaluated between groups; age, causes of infertility, gonadotropin initial dose, treatment stimulation time, gonadotropin total dose used, number of oocytes collected, number of developing embryos, estrogen value on OPU (oocyte pick up) day, EK (endometrial thickness) on OPU day, 12th day progesterone value, number of biochemical pregnancies, number of clinical pregnancies and number of live births. FSH value of 11 IU/L and above, age over 40, PCOS (Polycystic Ovary Syndrome) as a cause of infertility and embryo transfer cancellation for any reason were determined as exclusion criteria in our study.

Results: In our study, the peak estrogen level in the cycle and the total number of oocytes collected were statistically significantly higher in the group with low FSH/LH ratio. There was no statistically significant difference between the groups in terms of endometrial thickness measured on the day of OPU, stimulation time, the initial dose of gonadotropin used for COH (Controlled ovarian hyperstimulation), the total gonadotropin dose used throughout the cycle, number of developing embryos and progesterone value on day 12. The biochemical pregnancy, clinical pregnancy and live birth rates of the patients after IVF-ET treatment were similar in both groups, and no statistically significant difference was observed.

Conclusion: As a result of the retrospective analysis of the data of 265 patients who were treated with IVF-ET in our study; In patients with normal FSH values, a

negative correlation was observed between the FSH/LH ratio and the estrogen level on the day of OPU and the total number of oocytes collected. The data obtained; It means that a low-response ovarian response may occur as a result of COH (Controlled Ovarian Hyperstimulation) in the group with a normal FSH value and an FSH/LH ratio of 2 or more. However, pregnancy rates were similar in both groups. We see that the FSH/LH ratio does not have a negative effect on the rate of conception as a result of IVF. However, our opinion is that an FSH/LH ratio of 2 and above predicts poor ovarian response in patients.is that it can be one of the parameters that can be used.

Key Word: Infertility, FSH/LH ratio, ovarian reserve

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: W.H.O. (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre infertilite nedenleri

Tablo 2: Erkek infertilitesi genel nedenleri

Tablo 3: Normal spermiyogram parametreleri

Tablo 4: İnfertilite tedavi seçenekleri

Tablo 5: Klomifen sitrat, Aromataz inhibitörleri karşılaştırılması

Tablo 6: Gonadotropin preparatları ve özellikleri

Tablo 7: Hastaların demografik verilerinin ortalama değerleri

Tablo 8: Gruplara ait demografik veriler ve hormonal değerlerin karşılaştırılması

Tablo 9: Gruplara ait infertilite nedenleri karşılaştırılması

Tablo 10: Grupların tedavi karakteristiği ve ovaryan stimülasyon sonuçları açısından karşılaştırılması

Tablo 11: Grupların tedavisi sonrası gebelik sonuçları açısından karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İn Vitro Fertilizasyon ve ICSI Aşamaları

Şekil 2: Fertilizasyonun oluşum aşamaları

Şekil 3: Embriyonun günlere göre oluşan hücre sayısı

Şekil 4: Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplar arası dağılımı

1.GİRİŞ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır[1]. Reprodüktif dönemdeki çiftlerin yaklaşık % 15- 20'sini etkilemektedir [2].1 yıl beklemeden değerlendirme ve tedavi, anamnez ve klinik bulgulara bağlı olarak yapılabilir[3]. Kadınlarda 35 yaş ve üstü olanlarda, adet düzensizliği olanlarda, pelvik patoloji veya endometriozis öyküsü olanlarda, bilinen erkek faktörü olanlarda bir an önce incelemeye başlanmalıdır [4].

Başlıca infertilite nedenleri; tubalara bağlı patolojiler, ovulasyon bozuklukları, erkek faktörü olarak sıralanabilir[5].Erkek kaynaklı nedenler en sık görülenden az görülene doğru; idiopatik, primer gonadal patolojiler, sperm transport patolojileri ve hipotalamik – hipofizer patolojiler olarak sıralanır[6]. Kadın kaynaklı nedenler en sık görülenden az görülene doğru; tubal ve pelvik patoloji, ovuluar işlev bozukluğu ve nadir sorunlar olarak sıralanabilir[7]. İnfertil çiftlerin araştırılması sonucunda %15'inde ise kanıtlanabilir bir neden saptanamaz ve bu durum açıklanamayan infertilite olarak tanımlanır[8].

Başarılı bir gebelik elde etmek, gerek normal siklularda gerekse stimüle edilen siklularda endometrial gelişime, yeterli over rezervi sonucunda buna bağlı folikül gelişimine ve embriyo kalitesi ile arasındaki uyuma bağlıdır[9].Over rezervi, reprodüktif dönemde olan bir kadının sahip olduğu oosit miktarı sonucu üreme kapasitesini yansıtırken; azalmış over rezervi ise düzenli siklusları olan üreme çağındaki bir kadının aynı yaş grubundaki kadınlara göre overyan stimülasyona azalmış cevabı ve fekunditesinde; diğer bir deyişle bir menstrüel siklus sonucunda canlı doğum elde edebilme olasılığındaki düşüş ile tanımlanan bir klinikdir[10]. Düşük over rezervine sahip hastalar IVF tedavisine alınan hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Menstrual siklusun 3.gün bazal folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi over rezervi için en sık kullanılan testlerden biridir[11]. Bazal FSH seviyesinin normal aralıkta olmasına rağmen bazı hastaların ovarian stimülasyonu yetersiz sonuçlanır. Tedavi sonucunda yeterli folikül gelişimi olmayan yüzde on civarında bu hasta grubu 'kötü overyan yanıtı' olarak adlandırılmıştır[12]. Bu hastalarda daha fazla siklus iptali, follikül gelişiminin az sayıda olması, düşük veya yavaş artan E₂ düzeyleri ve düşük

gebelik oranları izlenmektedir[13]. Reprodüktif yaşlanma ile beraber serum FSH seviyeleri artmakta, daha sonraki basamakta ise lüteinleştirici hormon (LH) seviyeleri de artış göstermektedir[14]. Sonuçta menstrual siklusun üçüncü günü normal FSH seviyeleri ile beraber FSH/LH oranının artması, over rezervinin ve kötü ovulasyon sonuçlarının bir belirleyicisi olarak gösterebilir[15, 16]. FSH/LH oranını iki veya üzerine çıkması ve seks hormon binding (SHBG) düzeylerinin artması oosit kalitesini bozmakta ve implantasyon başarısını azaltmaktadır[17]. Çalışmamızda, FSH/LH oranının iki veya üzerindeki grup ve ikiden az grup arasında yapılan kontrollü ovulasyon hiperstimülasyonu sikluslarının gebelik sonuçları üzerindeki etkisini ve ovaryan cevabı öngörmedeki başarısını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen klinik gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır[3, 18]. Bir siklusta gebe kalma olasılığı fekundabilite olarak tanımlanır. Normal çiftlerin fekundabilitesi %25'tir. Bir siklusun canlı doğumla sonuçlanma olasılığına ise Fekundite denir[19]. Sağlıklı çiftlerde yapılan çalışmalarda ilk uc ay boyunca fekundabilite % 25 iken, sonraki 9 ayda % 11 olarak hesaplanmıştır. Herhangi bir patolojisi olmayan çiftlerde bir yılın sonunda %85-90 oranında gebelik gerçekleşir. Bir yılın sonunda gebelik elde edemeyen çiftlerde ise tedavi edilmediği takdirde bu oran sıfır ile yüzde dört arasındadır[20].

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin dünya çapında çiftlerin %8-12 sini etkilediği tahmin edilmektedir[21, 22]. İnfertilite nedenlerinin erkek ve kadın olarak dağılımı kesin olarak çizilmemiş olmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çok merkezli bir çalışmaya göre, infertil çiftlerde nedenlerinin dağılımı; %20'sinde erkek faktörü, %38' inde kadın faktörü, %27'sinde erkek ve kadın faktörü birlikte, %15'inde ise açıklanamayan faktör şeklinde bulunmuştur[23]. Ancak bu dağılım toplumun demografik ve çevresel özelliklerine bağlı olarak oldukça değişim göstermektedir[24].İnfertilite nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kadın Faktör	-Ovaryal kaynaklı nedenler -Tubal kaynaklı nedenler -Uterin kaynaklı nedenler -İmmunolojik nedenler -Genetik nedenler
Erkek Faktör	-Sistemikve endokrinolojik hastalıklar -Spermatogenezis aşamasındaki bozukluklar -Sperm transport aşamasındaki bozukluklar
Açıklanamayan nedenler	

Tablo 1: W.H.O. (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre İnfertilite nedenleri

2.1.2. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Kadın infertilitesi değerlendirilirken öncelikle doğru alınmış bir anamnez ile infertilite süresi hesaplanmalıdır. Daha önce tedavi alınmış ise süresi ve içeriği incelenmelidir. Menstrüel döngünün düzenli olup olmadığı, kanama miktarı, menarş yaşı sorgulanmalıdır. Gebelik öyküsü(gravida-parite sayısı, gebelik sonuçları ve komplikasyonlar ile ilişkileri), doğum ve cerrahi geçmişi sorgulanmalıdır. Sistemik ya da bölgesel hastalıkların belirtisi olabileceğinden Galaktore, hirsütizm, dismenore, ağrılı cinsel ilişki gibi semptomların varlığı sorgulanmalıdır .Daha önceki kontrasepsiyon yöntemi ve kullanım süresi, alerji öyküsü, alkol, sigara, yasa dışı ilaç kullanımı bilinmelidir. Koitus sıklığı ve seksüel disfonksiyon olup olmadığı sorgulanmalıdır. Anormal smear sonucu, birinci ve ikinci derece akrabalarda genetik defektler, mental retardasyon, erken yaşta menopoz ve infertilite varlığı göz önünde bulundurulmalıdır[25].

Üçüncü dekatlardan sonra fekundite kademeli olarak azalır. Yaklaşık 38’li yaşlarda, overlerde 25 bin oositin kaldığı bu süreçte fertilitede belirgin bir düşme görülür. Menapoz döneminde folikül sayısı 1000’in altındadır. Foliküllerdeki kayıp hızı genetik olarak anneden kızına aktarılan ailevi eğilim ile belirlenmektedir[26-28]. Kadın infertilitesinin en önemli sebeplerinden birisi de ovaryen rezerv ile ilgili problemlerdir. Yumurtalık rezervi yaş, jeoloji ve çevresel faktörlerden etkilenen

karmaşık bir klinik fenomendir[29]. Over rezervi, fertilize olma kapasitesinde ovulatuvar işlevsellik gösterebilme gücüdür. Hastanın reproduktif potansiyeli hakkında bilgi vermektedir[30]. Yaş ilerledikçe over rezervi azalacağından ovulasyon indüksiyonuna cevap verme olasılığı negatif yönde etkilenir. 31 yaş üzerinde gebelik oluşma ihtimali azalmaktadır[31].

Over rezervi değerlendirmesinde serum markerlarının yanında ultrasonografik değerlendirme de over rezervini değerlendirmek için kullanılır. Ultrasonografi, antral folikül sayımı(AFC), ovaryan kan akımı doppler indeksleri, over volümü, FSH, AMH, GnRH agonist stimülasyon testi (GAST), bazal E2(estradiol) düzeyi, inhibin-b ve eksojen FSH ovaryan rezerv testi uygun şekilde kombine edildiğinde bize over rezervi ile ilgili anlamlı bilgiler verebilir. Over rezerv testlerinin asıl amacı azalmış over rezervi riski olan hasta grubunu belirlemek, gonadotropin stimülasyonuna düşük yanıtı olabilecek hastaları belirlemektir. Ancak yumurtalık rezervindeki düşüşü zamanında müdahale edebilecek yeterince erken bir aşamada tespit edebilmek gerekmektedir.

Erken foliküler fazdaki (day 2-4) serum FSH konsantrasyonu en basit ve en sık uygulanan ovaryan rezerv ölçüm yöntemidir[32]. FSH hormone folikül gelişimi ve ardından ovulasyonu sağlar[33]. Değeri 5-10 IU/ml normal olarak kabul edilmektedir. 10 IU/ml'nin üzerinde olan değerler ise kötü ovaryen cevap ve konsepsiyon başarısızlığı ile korele olmaktadır. FSH düzeyinin ez az bir kez dahi yüksek saptanması bile zayıf over düzeyi yönünden anlamlı olmaktadır[28, 34]. Sensitivitesi %10 ile %80 arasında değişmektedir[35]. Bazal FSH düzeyi kadının yaşının ilerlemesiyle birlikte granüloza hücrelerinden inhibin B salgılanmasının azalmasından dolayı menstrual siklusun 2 ve 5. günlerinde yükselmiştir. Bu yüzden azalmış over rezervi olan olgularda yüksek FSH seviyeleri görülür[36, 37]. Yaşı ileri kadınlarda bazal FSH değerinin yüksek bulunmasının pozitif prediktif değeri, genç kadınlara göre daha yüksek olmaktadır[28, 35]

Erken foliküler fazda östradiol düzeyi de over rezervi hakkında bilgi verir. E2 seviyesinin < 45 pg/ml olması beklenir. Estradiol düzeyinin 80pg/ml üzerinde olması anormal kabul edilmektedir[38]. Erken östradiol artışı aynı zamanda FSH değerini baskılayarak artmış değerleri maskeleyip over rezervi sonuçlarının yanlış değerlendirilmesine yol açar. Bazal FSH normalse bile estrogen miktarı yüksekse bu

durum kötü over yanıtının habercisi olabilmektedir. Bu hasta grubunda yüksek siklus iptal oranları ve düşük gebelik oranları görülebilmektedir[39, 40]. Önceki siklustan kalan persiste kistik bir yapı E2 'nin yüksek seviyede ölçülmesine neden olabilir[40].

İnhibin-B, over rezervinin bir diğer belirteçlerindedir. Küçük antral foliküllerden foliküler fazda salgılanır ve FSH salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. over rezervi düşük olanlarda düşük seviyede saptanmaktadır. 45 pg/ ml altında saptanan olgularda gebelik oranları düşüktür ve siklus iptalinin yüksek olduğu gösterilmiştir[41]. Bu testin güvenilirliği azdır. Çünkü GnRH ve FSH etkisi ile seviyesi değişkendir. Pozitif prediktif değeri düşük olsa da, negatif prediktif değeri önemlidir. Tipik olarak menapozdan dört yıl öncesinde düşmeye başladığından geç bulgu verir düşük düzeyde öngörme değeri olan bir testtir[42].

Antimüllerian Hormon (Müllerian İnhibing Faktör), kadında sadece primordial ve preantral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır[43]. Bu sebeple kalitatif ve kantitatif over rezervi hakkında bilgi verdiği düşünülmektedir[44]. Foliküllerin gelişiminde otokrin-parakrin düzenleyicidir. AMH seviyeleri çalışmaların sonucu olarak elde edilen oosit sayıları ile serum AMH düzeyi orantılı bulunmuştur[45]. AMH yaş ilerledikçe azalır ve menopozda ölçülemeyecek değerlere düşmektedir. Antimüllerian hormon diğer over rezerv parametrelerinden farklı olarak, siklustan bağımsızdır. AMH değerine siklusun herhangi bir gününde bakılabilir. 1 ng/dl'nin altındaki değerler düşük over rezervini göstermektedir[46]. 1-3.5 ng/dl arası değerler iyi over rezervini gösterirken, >3,5 ng/dl üzerindeki değerler ise artmış overyan yanıt ve OHSS ile ilgili olabilmektedir. Ancak IVF tedavi başarısı açısından gebeliği öngöremez [28, 35].

FSH/LH oranı, IVF tedavisinde overlerin indüksiyona cevabını öngörmede kullanılabilir. FSH düzeyi normal olgularda, artmış oran değeri zayıf overyan cevapla ilişkilendirilmiştir[47]. Yapılan retrospektif bir çalışmada 41 yaş altında FSH<15 olan olgularda, FSH/LH oranı 3.6'nın üzerine çıktığında overyan yanıtın daha zayıf olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada; FSH/LH oranının, FSH düzeyleri yükselmeye başlamadan önce artmaya başladığı gözlenmiştir[48].

Antral folikül sayımı(AFC), erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile bakılan antral foliküllerin sayımını belirtir. Folikül havuzunun büyüklüğünü

göstermektedir[49, 50]. Düşük antral folikül sayısı 3-6 arasında olan değerleri ifade etmektedir[51].USG'de 2 mm üzerinde olan foliküller görüntülenebilmektedir. Her iki overdeki 2-10 mm arası olan foliküller sayılır. Üreme çağındaki bir kadında AFC 4 ün altında ise indüksiyona kötü ovaryan yanıtı göstermektedir, fakat gebeliği öngörmede kullanılamaz. 10 veya altında folikül izlenmesi artmış siklus iptalleriyle birlikte[52]. Antral folikül sayısı >12 ise OHSS riskini öngörür. En önemli over rezervi belirteçlerinden biridir. FSH, AMH, AFC, İnhibin-B ölçümleri statik over rezerv testlerini oluşturmaktadır.

Pratikte kullanımı artık olmayan dinamik over rezerv testleri:

Klomifen Sitrat Challenge testi, GAST (GnRH agonist stimülasyon testi), EFORT (eksojen FSH ovaryan rezerv testi) şeklindedir.Yapılan çalışmalarda provakasyon testlerinin standardize edilemediği, eldeki kanıtlara dayanarak bu testlerin tamamen terk edilmesi gerektiği önerilmektedir.

2.1.3. Erkek İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

Dünya çapında yapılan çok merkezli bir çalışmada, infertil çiftlerinin % 30- 40'ında sadece erkek faktörü infertilite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır[53]. Erkek infertilitesi değerlendirilirken, ilk ve temel tetkik spermiyogramdır[54]. Değerlendirme; anamnez, fizik muayene ve ejakülataın laboratuvarında incelenmesini kapsar. Değerlendirmenin yeterli olabilmesi için üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Normal fertil erkeklerde dahi spermiyogram değerleri zaman içerisinde farklı sonuçlar verebilir ve normal değerlerin altına düşebilir[55]. Bu nedenle normal değerlerin tanımlanmasında zorluklar yaşanabilir. Semen kalitesi, klasik olarak spermatozoonların semen içerisindeki sayısı, motilitesi ve morfolojisine bakılarak değerlendirilir. Bu parametrelerden spermatozoon morfolojisi, erkeğin çocuk sahibi olabilme potansiyelini en iyi biçimde gösteren ölçütlerden biridir. Spermatozoon morfolojisi ile fertilizasyon potansiyeli arasındaki bağlantı birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur[56]. Erkek infertilitesi genel nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hipotalamik/Hipofizer Nedenler	% 1-2
Testiküler nedenler (primer spermatogenezde yetmezlik ve hipogonadizm)	% 30-40
Posttestiküler Nedenler	% 10-20
Sınıflandırılmayan grup	% 40-50

Tablo 2: Erkek infertilitesi Genel Nedenleri

Klasik Semen Analizi; Erkek fertilizasyon potansiyelinin araştırılmasındaki ilk adım en az 4 hafta ara ile uygun yapılmış 2 semen analizi olmalıdır. İki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır[54] Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır. Mikroskopik değerlendirme sonucunda spermiyogram WHO parametrelerine göre yorumlanır (Tablo 3). [57]

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(%)
Sperm morfolojisi	4 (%)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit	<1.0 (milyon / ml)

MAR testi	<50 (%)
Immunobead testi	<50 (%)
Seminal çinko	>2.4 (μ mol/ejakülat)
Seminal fruktoz	>13 (μ mol/ejakülat)
Seminal nötral glukozidaz	>20 (mU/ejakülat)

Tablo 3: Normal spermiyogram parametreleri[57]

2.1.4. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilite, 35 yaşından önce bir yıllık veya 35 yaşından sonra 6 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebelik elde edememe olarak tanımlanırken, açıklanamayan infertilite normal ovulatuvar fonksiyon, normal semen analizi ve en az bir patent fallop tüpü varlığı gibi basit sebepler ile açıklanamayan olguları tanımlamaktadır[58]. İnfertiliteyi açıklayacak herhangi bir faktör bulunamadığında neden gebelik oluşmadığına dair olasılıklar ortaya sürülmüştür. Bazı kadınlarda ovulasyon ve luteal fazda minimal farklılıklar izlenirken , erkeklerde semen analizinde sperm motilitesi ve konsantrasyonun alt sınır değerlerde izlenmiştir. Bu kriterlerle değerlendirme yapıldığında infertilite nedeniyle başvuran çiftlerin %30-50' sinin açıklanamayan infertilite grubunda olduğu tahmin edilmektedir[59]. Açıklanamayan infertilite nedeniyle değerlendirilen çiftlerin çoğunluğu olasılıkla tek başına infertilite oluşturmayan birden çok minimal faktörün(örneğin, ileri yaş, over rezervi azalması ve normal alt sınırdaki semen parametresi) bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Defektif endometrial reseptivite, blastokistin endometriuma düzgün bir şekilde yapışmasını, invazyonunu ve implantasyonunu engelleyerek bazı açıklanamayan infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı vakalarından sorumlu olabilir. Endometrial reseptivitede bozulma da endometriuma invazyon ve implantasyonu engellediğinden açıklanamayan infertilite olgularından sorumlu olabilir[60].

2.2. İnfertilitede Tedavi Seçenekleri

İnfertilitenin yönetimi her bir tedavi seçeneğinin etkinliği, güvenliği, maliyeti ve riskleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Tedaviye en ucuz ve en az invaziv olandan başlanarak cevap alınamaması durumunda kademeli olarak diğer yardımcı üreme yöntemlerine geçilecek şekilde devam edilir. Ovulasyon bozukluğu varlığında Ovulasyon indüksiyonu, Tubal faktör varlığında KOH/IVF, Endometriozis varlığında öncelikle IUI yanıt alınmazsa KOH/IVF tedavisi, Erkek faktör varlığında KOH/IUI yanıt alınmazsa KOH/IVF tedavisi, Açıklanamayan infertilite durumunda Bekleme, IUI, KOH/IVF tedavileri sırayla tercih edilir. Nedene yönelik tedavi seçenekleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Klinik	Tedavi Seçeneği
Ovulasyon Bozukluğu	OI (Ovulasyon İndüksiyonu)
Tubal Faktör	KOH/IVF (Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon/ InVitro Fertilizasyon)
Endometriozis	IUI (İntrauterin İnseminasyon) (Tüpler Patent ise), Veya KOH/ IVF
Male Faktör	KOH/ IVF
Açıklanamayan	IUI, KOH/ IVF

Tablo 4: İnfertilite tedavi seçenekleri[61]

2.2.1. İnfertilitede Nedene yönelik tedavi

Erkek faktör varlığında gerekirse tedavi öncesi andrology ile konsülte edilmelidir. Varikosel olgularında cerrahi tedavi önerilebilir ancak halen tartışmalıdır çalışmalar sonucunda yeterli kanıt elde edilememiştir. İdiopatik sperm anormallikleri olgularına anti- estrojen, gonadotropin, androjen, verilmesi anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Hipogonadotropik hipogonadizm olgularında gonadotropin ile hormonal tedavi verilir.

Tubal ve uterin faktör durumunda IVF öncesi hidrosalpinks tedavisi Laparoskopik salpenjektomi veya uterin bağlantının kesilmesi IVF başarısına olumlu etki sağlar. Tubal microcerrahi ve laparoskopik tubal cerrahi, Hiç tedavi verilmemesine oranla yararlı olabilir. İntrauterin adhezyon durumunda histeroskopik adezyolizis işlemi yapılmaktadır.

Ovulatuvar bozukluk WHO tarafından gruplandırılmıştır[62]

Grup I: Hipotalamik pituiter yetmezlik, Hipotalamik amenore (hipogonadotropik hipogonadizm); Bu hastalarda östrojen eksikliği vardır ve düşük seviyede FSH izlenir. Progesteron çekilme kanaması izlenmez. BMI 19 dan az ise kilo alımı önerilir. Gonadotropin tedavisi, özellikle LH içeren hormonal tedavi verilir[63].

Grup II: Hipotalamik-pituiter-ovarian disfonksiyon; Östrojen seviyeleri normaldir. Progesteron çekilme kanamasına yanıt verirler.En sık izlenen tiptir ve polikistik over sendromuyla karakterizedir. PCO mevcudiyetinde kilo verme ilk seçenek olarak önerilir. Ovulasyonu tek başına düzeltebilir. Aynı zamanda ovulasyon indüksiyonuna cevabı artırır ve gebelik sonucuna olumlu katkı sağlar. Ovulasyon induksiyonu Klomifen sitrat, Metformin kombinasyonu veya Gonadotropinler ile yapılabilir. Ovulasyonu doğrulamak amacıyla 21. gün progesteron testi önerilir[63-65].

Grup III: Hipergonadotropik hipogonadizm (ovarian yetmezlik); yükselmiş gonadotropin seviyeleri mevcuttur, Östrojen seviyeleri düşüktür ve Progesteron çekilme kanaması olmaz. Bu kişilerde erken menapoz veya azalmış over rezervi söz konusudur [66]

2.2.2. Ovulasyon İndüksiyonu

İnfertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonunun kullanılmaya başlanması, infertilite tedavi sürecinde yaşanan en önemli gelişmelerdendir. Ovulasyon indüksiyonu ilk kez yakın geçmişte uygulanmaya başlanmasına karşın bugün rutin pratikte kendine yer edinmiştir.

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlardan klomifen sitrat esasında selektif östrojen reseptör modülatörüdür, başka bir deyişle hem östrojenik hem de antiöstrojenik etki gösterir. Nonsteroidal-trifeniletillen türevidir ve klinik olarak etki gösteren 2 izomer içerir: enklomifen ve zuklomifen. Enklomifen asıl potansiyele sahiptir ve antiöstrojenik etki göstererek ovulasyon indüksiyonunda daha etkili olur. Enklomifen daha hızlı serumda yükselir ve klerensi daha fazladır. Oral alımdan sonra bir kaç gün içerisinde kanda tespit edilemeyecek kadar azalır. Zuklomifen ise daha fazla serumda kalır ve klerensi daha yavaştır[67]. Tedavi sonrası 1 ay sonra bile serumda tespit edilebilir. Ardışık tedaviler sonrası ise çok daha fazla vücutta kalır. Son yıllarda zuklomifenin LH tetklemesini engelleyici etkisi olduğu da gösterilmiştir. Estrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Sonuç olarak östrojen reseptör azlığına sebep olduğu için antiestrogenik etki gerçekleşmiş olur. Estrogen-negative feedback üzerinden sonuçta pulsatil GnRH sekresyonu, gonadotropin sekresyonu, ve folliküler gelişimi sağlar[68]. Özellikle PCOS durumunda ilk seçenek olarak kullanılır[69]. Açıklanamayan infertilitede kullanılır. Tedavi ile altı ay içinde kadınların %80'inde ovulasyon oluşmuştur. Gebelik oranı %40 ile %50 arasındadır. Gebeliklerin %75'i ise tedavinin ilk 3 siklusunda oluşmaktadır[70, 71]. Genel olarak iyi tolere edilir. Kısa dönem yan etkileri olabilmektedir. Sıcak basması, duygu durum değişiklikleri, görmede bozukluk, memede hassasiyet, bulantı daha sık görülen yan etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Antiestrogenik etki nedeniyle, endometriuma olumsuz etkisi olabilir[72]. Çoğul gebelik riski artmıştır. Tedavi 6 siklus ile sınırlandırılmalı ancak hasta özellikleri(yaş, infertilite süresi, bazal karakteristikler vb.) dikkate alınarak daha da kısa tutulabilir[70].

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan diğer oral ajan olan Aromataz inhibitörleri, aromataz mikrozomal bir enzimdir. Estrojen biyosentezinde rate limiting(hız sınırlayıcı) basamakta olup androjenlerin estrojenlere çevrilmesinde rol oynar. Aromataz aktivitesi bir çok dokuda bulunur; over, beyin, yağ dokusu, karaciğer, kas,

meme dokusu gibi. Premenapozal kadınlarda ana kaynağı overler iken postmenapozal kadınlarda yağ dokusudur[73]. Ovülasyon indüksiyonundaki mekanizma negatif feedback üzerinedir. Estrojen seviyelerini düşürerek hipofiz ve hipotalamus üzerindeki estrojen bağımlı negatif feedback ortadan kalkar ve GnRH salgılanması artar. Estrojenin santral sinir sisteminde düşmesine ilave olarak aktivin sentezi de artarak FSH salınımı daha fazla artırılmış olur. Klomifen sitrat ile en önemli iki farkı vardır. Yarı ömrünün daha kısa olması ve estrojen reseptörü ile kompleks oluşturmaması (Tablo 5)[74]. Başka bir deyişle estrojen reseptörleri etkilenmediği için hipofiz ve hipotalamusta bulunan negatif feedback mekanizması işler durumdadır. Sonuç olarak foliküller büyürken artan östrojene bağlı negatif feedback devreye girer ve daha az sayıda folikülün büyümesine neden olur. Diğer bir mekanizma ise intraovaryan artan androjenlere bağlı olarak diğer foliküllerin atreziye gitmesi ve daha az multifoliküler gelişimin olmasıdır[75, 76].

	Klomifen Sitrat	Aromataz İnhibitörü
Estrojen reseptörü	Birleşir	Birleşmez
Endometrial kalınlık	Azalır	Fark etmez
Estradiol seviyeleri	Artar	Azalır
Yarılanma ömrü	Uzun	kısa

Tablo 5: Klomifen sitrat, Aromataz inhibitörleri karşılaştırılması

Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan diğer ajanlar Gonadotropinlerdir. Hipogonadotropik hipogonadizimli kadınlarda en etkili yöntem gonadotropinlerin kullanılmasıdır. CC ile başarısız olgularda, kolmifen sitrata yanıt vermeyen polikistik over sendromlu kadınlarda veya beklemek istemeyen hasta gruplarında ilk tercih olarak kullanılır[77]. FSH, hMG başarı oranları WHO grup I için siklus başına %30 WHO grup II için siklus başına %17dir. Altı aylık kümülatif gebelik ve canlı doğum oranları %62 ve %54'tür[78]. Hastaların servikal mukus ve pelvik muayene ile monitörize edildiği dönemde yüksek oranda ovaryan hiperstimülasyon sendromu

(OHSS) gelişmekteydi[79]. Klinik pratiğe ultrason ve östrojen takibinin dahil olmasıyla ovulasyon indüksiyonunda OHSS sıklığı azalmıştır. Çoğul gebelik oluşumu ve OHSS'ye yatkınlık bu tedavi rejiminin dezavantajı olarak ortaya çıkmaktadır. Ovulasyon indüksiyonunda gonadotropinlerin yanında beslenme alışkanlıklarının pozitif yönde etki yaratması multivitamin kullanımının yakın zamanda ovulasyon indüksiyonunda doz modalitesini değiştirebileceği fikrini ortaya atmaktadır[80]. Gonadotropin ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda bazı çalışmalarda klomifen sitrat kullanımına göre daha yüksek gebelik elde edilmesine karşın, açıklanamayan ve erkek faktörlü infertilite olguları dahil edilen metaanalizlerde gebelik oranları açısından klomifen sitrata bir üstünlük gösterilememiştir[81].

Gonadotropinlerin kullanımında hastaya göre tercih edilebilecek tedavi şemaları vardır. Konvansiyonel doz şeması, genellikle gonadotropin menüel siklus 2. veya 4. günü 75-150 IU/gün doz ile başlanır, monitörizasyonu ultrason ve östrojen değerleri ile yapılır ve 5 ile 7 gün arasında doz artışı ikiye katlanır. Bu konvansiyonel doz şeması multifoliküler gelişime neden olduğundan çoğul gebelik, OHSS riski fazladır[82]. PCO mevcudiyetinde bu şema uygun bir tercih olmayacaktır. Bu nedenle Kronik düşük doz şeması geliştirilmiştir. Bu şemada tek foliküler gelişim hedeflenmiş ve eşik teorisi temeline dayanmaktadır. Konvansiyonel şema ile karşılaştırıldığında gebelik oranları benzer olmasına karşın çoğul gebelik ve OHSS riski düşük olması yönünden avantajlıdır. Amaç FSH 'ın eşik değeri altında kalması sağlanarak multifoliküler gelişimin önüne geçmektir. Folikül gelişimi için minimum FSH dozunun 37,5 IU olduğu gösterilmiştir. Bu protokolda siklusun 2. veya 4.günü 37,5-75 IU FSH ile başlanır, siklusun 7. ve 10. Günleri arasında ultrason ile folikül takibine başlanır.14 gün boyunca östrojen seviyesinde artma ya da 10 mm üstünde folikül gelişmediği takdirde doz ½ ampul artırılarak takibe devam edilir.Yapılan takiplerde 10 mm'lik folikül saptanması durumunda doz artışına devam edilmez. Kronik düşük doz şemasında folikül gelişiminin istenilen seviyeye çıkması zaman alabilir. Hatta tedavi süreci bu şemada normal siklusun 1 hafta veya daha fazla uzamasına neden olabilir[83]. Tedavi süresinin gereksiz uzamaması için başlangıç dozunun iyi belirlenmesi önem taşımaktadır.

Klomifen sitrata dirençli anovulasyonlu ve hipogonadotropik kadınlarda düşük doz step-up protokolü ovulasyon indüksiyonu için uygundur. Bu protokolde menstrüel siklus 2. Veya 4.gün 75 IU FSH ile başlanır, folikülometri takibinde 10 mm'lik folikül izlenene kadar haftalık doz 37,5 IU olacak şekilde arttırılır. 10 mm'lik folikül tespit edildiğinde siklusun kalan kısmında aynı dozdan devam edilir. PCOS'lu hastalarda step-up protokolü, klasik protokole göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha üstün bulunmuştur[84].

Oligo-amenoreik PCOS'lu hastalarda ise OI için step down protokolü geliştirilmiştir. Tedavi süresince azaltılan doz ile gelişen foliküllerin miktarı düşürülür. Başlangıç dozu 150-225 IU olarak, siklusun 2. Veya 4.günü başlanır. Bu yöntemle verilen gonadotropin dozu normal siklus FSH konsantrasyonuna yakın olduğundan preovulatar dönemdeki foliküller desteklenmiş olur[85].

Ultrason ile 10 mm dominant folikül ölçüldüğünde doz 37,5 IU azaltılır.2 gün devam edilir. Daha sonra doz yüzde elli daha azaltılarak tedaviye devam edilir. Böylece multifoliküler gelişim riski azaltılmış olur.

2.2.3. IUI (İntrauterin İnseminasyon)

Ovulasyon zamanlaması ile konsantrasyonu ve hareket yeteneği artmış spermelerin yumurta yakınına verilmesi gebelik olasılığını arttırır. IUI Endikasyonları, Vajinal ejakülasyonun mümkün olmadığı durumlar(Psikojenik veya organik impotans, Ağır hipospadias, retrograd ejakülasyon), erkek faktörü(oligospermi, asthenospermi, teratospermi), Açıklanamayan infertilite, Servikal faktör, Eşin uzun süre karısından uzak kalması (Yurt dışında çalışma gibi), HIV (+) eşe sahip HIV (-) kadınlar, Hafif-orta endometriosis Olgularından oluşmaktadır[86].

Endometriozis varlığında KOH + IUI tedavisi, Bekle-gör veya tek başına IUI uygulamalarına göre daha başarılı bulunmuş. Eğer IUI erkek faktörü nedeniyle yapılıyorsa KOH zorunlu değildir. Bu durum artmış çoğul gebelik riski ile beraberdir[87].

Ağır Erkek İnfertilitesinde ICSI, IUI ya göre daha cost efektif bulunmuştur[88]. Açıklanamayan infertilitede IUI veya KOH+IUI uygulaması tercih edilir[89].

KOH için Klomifen Sitrat, kullanımı kolay, OHSS riski oldukça düşük ajandır. Siklusun 2. veya 5. Günleri arasında başlanır. 5 gün kullanım sonrası 10.günde ultrason kontrolü yapılır.

IUI tedavisinde Gebelikler genellikle ilk uygulanan siklularda meydana gelir. Gebeliklerin %88' i ilk 3 siklularda %95.5'i ilk dört siklularda oluşmaktadır[90].

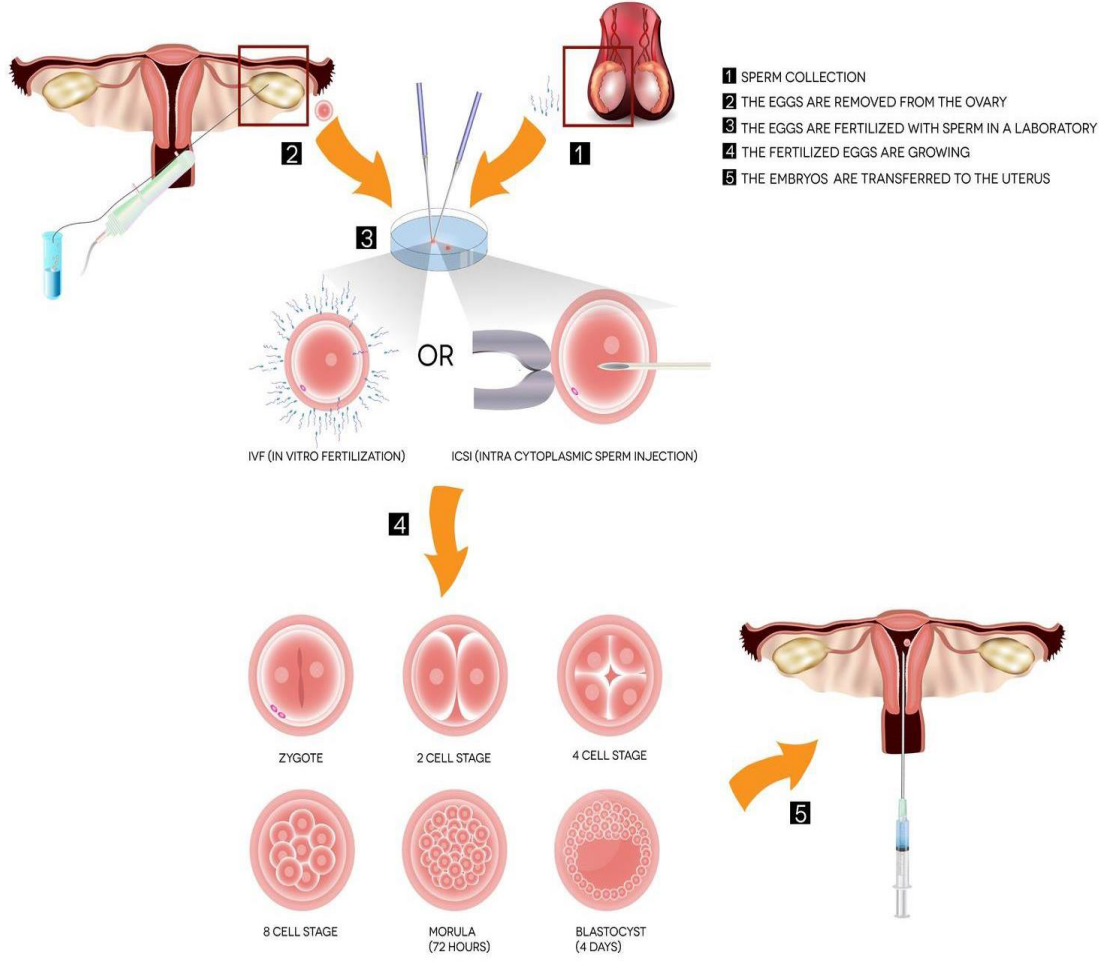
2.2.4. IVF (InVitro Fertilizasyon)

IVF, oositlerin overlerden toplanıp, ekstrakorporal olarak fertilize edilip oluşan embriyonun uterus içerisine yerleştirildiği bir yardımcı üreme tekniğidir. IVF teknikleri kullanılarak daha fazla sayıda hareketli sperm oositlerle küçük kültür ortamlarında birlikte enkübe olmaları sağlanır ve böylece döllenme şansı artmış olur[40].

İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu(ICSI); tek bir sperm çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanan ICSI yönteminin yardımcı üreme tekniklerine katılması önemli bir başarı olmuştur.

IVF/ICSI İlk olarak tubal faktör nedeniyle yapılmakta idi. Günümüzde bir çok nedenle IVF önerilmekte (endometriozis, male faktör, açıklanamayan infertilite vs)'dir. IVF ile beraber Erkek faktörü infertilitesinde önemli bir dönem başlamış, embriyologların oosit ve sperm ile daha yakından çalışması sağlanmıştır. IVF Aşamaları spermlerin toplanması, yumurta toplama, ICSI, embriyo kültürü, Embriyo transfer olarak sıralanır. IVF aşamaları şekil 1'de gösterilmiştir. IVF tedavisinin ilk aşaması kontrollü ovaryen hiperstimülasyon(KOH)'dur. Değerlendirilen kadın olgunun ultrasonografisine göre overleri stimüle edecek ilaçların başlanmasını, follikül takibini, uygun büyüklüğe gelen oositlerin çatlatılmasını amaçlar[91]. Amaç, daha fazla sayıda oosit elde etmek olduğundan daha yüksek dozlarda gonadotropin kullanılmaktadır(KOH: 150-225 IU FSH; OI: 50-75 IU FSH). Endojen hormonlarla etkileşimi önlemek için GnRH analog (agonist/ antagonist) kullanılır. Takiben oosit toplama, ICSI ve ET yapılır[92] .

IN VITRO FERTILIZATION



Şekil 1: İn Vitro Fertilizasyon ve ICSI Aşamaları[93]

2.2.4.1.Kullanılan İlaçlar

Klomifen Sitrata (CC): Hipotalamus ve hipofizde hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojenden daha uzun süre östrojen reseptörüne bağlı kalarak östrojenin bağlanmasını önler. CC kullanımında anovulatuvar infertilite, luteal faz defekti, açıklanamayan infertilite endikasyonları yer alır bunun yanı sıra, over kisti, malignite şüphesi varlığında da kullanılmaktadır. Gonodotropin ile tedaviye oranla multifoliküler gelişim daha azdır[94].

Gonadotropinler: Gonadotropinler, sialik asit içeriğinin fazla olduğu glikoprotein yapısında hormonlardır. Saflaştırılmış ürünler ve rekombinant olarak sınıflandırılan ürünler gonadotropinlerin yarı ömrü, hipofizer LH veya FSH'ya göre uzundur. Gonadotropinler, klomifene dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilite olgularında kullanılır[95].

Human Menapozal Gonadotropin (HMG, Menotropin): Postmenopozal kadınların idrarından üretilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, kas içine uygulanır. HMG preparatları çeşitli ürünler kökenli proteinleri de barındırır. Bu proteinler HMG' nin sık yan etkisi olan alerjik reaksiyonların sebebi olarak gösterilmektedir[96].

Rekombinant FSH (r-FSH): Rekombinant gonadotropinler ile daha az ürünler protein içeren, modifikasyona uğrayan ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye daha az değişkenlik gösteren FSH sentezi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgısının sağlanması amaçlanmıştır [97].

Rekombinant LH (r-LH): Hipogonadotropik hipogonadizimli bireylerde, ovulasyon indüksiyonu amacıyla cilt altına uygulanarak kullanılmaktadır[98].

Human Koryonik Gonadotropin (HCG): İdrardan elde edilen HCG, LH ile aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda HCG, ovulasyonu tetikleyen bir hormondur[99].

Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-HCG): Rekombinant teknolojisi kullanılarak diğer gonadotropinler ile benzer şekilde elde edilir [99].

IVF/ICSI tedavi sikluslarında herhangi bir gonadotropin seçeneğinin diğerine üstünlüğünü gösteren veriler yetersizdir. KOH'da gonadotropin seçimi ürünün ulaşılabilirliğine, kullanım kolaylığına ve maliyetine göre yapılmalıdır. Tablo 6'da mevcut gonadotropin preparatları ve özellikleri gösterilmektedir[100]

	Kaynak	İçerik	Uygulama yolu
Menoprin (Menagon,Merional, Menopur)	Üriner	fsh:lh 1:1	Sc/im
Ürofollitropin (Fostimon)	Üriner	fsh	sc/im
Koryonik gonadotropin(Pregynl)	Üriner	hcg	sc/im
Follitropin α (Gonal F)	Rekombinant	fsh	sc
Follitropin beta(Puregon)	Rekombinant	fsh	sc
Lutropin α (Luveris)	Rekombinant	lh	sc
Follitropin alfa ve lutropin alfa(Pergoveris)	Rekombinan	fsh:lh	sc
Korifollitropin α (Elonva)	Rekombinant	fsh	sc
Koryonik gonadotropin alfa (Ovitrelle)	Rekombinant	hcg	sc

Tablo 6: Gonadotropin preparatları ve özellikleri

GnRH agonistleri ve GnRH antagonistleri : GnRH analogları GnRH reseptörleri üzerinden etkili olan dekapeptid yapısında ve GnRH doğal formuna göre etki süresi, kompetansı daha yüksek olan moleküllerdir. GnRH analogları kullanımıyla KOH sırasında gelişen oositlerin kalitesinde artma, prematür LH piki önlenmesi ve toplanan oosit sayısının artması sağlanarak, tedavi iptal oranları düşürülmüştür[101]. Agonistik analoglar (triptorelin, leuprorelin, gonadorelin, goserelin, nafarelin, buserelin) ve antagonistik analoglar (cetrotrelix, ganirelix) klinik kullanımda olan moleküllerdir.

GnRH agonistleri ilk uygulandığında gonadotropin sekresyonunu artırarak flare up etkisi meydana getirirler. GnRH agonisti kullanılan çalışmalarda, sadece

gonadotropin kullanılanlara oranla oosit sayısı ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [102, 103].

GnRH antagonistleri ise GnRH reseptörlerine kompetitif bağlanarak sekresyonunda ani, hızlı ve geri dönüşümlü supresyona neden olurlar. Piyasada bulunan antagonistler ganirelix ve cetrotorelix, eşit etkinlikte ajanlardır. Antagonistler, ani ve doza bağlı supresif etkileri ile YÜT(yardımcı üreme teknikleri) sikluslarında agonistlere bir alternatif seçenek sunmaktadır. Akut supresif etkilerinden dolayı GnRH antagonistleri prematür LH pikini engellemek amacıyla tedavi siklusunda folliküler fazın herhangi bir zamanında başlanabilir.

2.2.4.2.Tedavi Protokolleri

GnRH analoglarının agonist veya antagonist seçimine bağlı olarak IVF protokolleri agonist ve antagonist protokoller olarak isimlendirilir. Gonadotropinlere ek olarak klomifen sitratın (CC) kullanıldığı yöntem ise minimal stimülasyon protokolü olarak isimlendirilir.

‘Uzun protokoller’de GnRH agonist, GnRH antagonist veya oral kontraseptif ajanlar IVF siklusundan önceki menstrüel siklusa başlar. Genellikle uzun protokollerde maliyet nedeniyle GnRH agonistleri, antagonistlere tercih edilir.

Tedaviye spontan menstrüel siklusa başlanan rejimler ‘kısa protokoller’ olarak adlandırılır. Kısa protokollerde ise genellikle GnRH antagonistleri tercih edilir.

2.2.4.3.Monitörizasyon

Monitörizasyon foliküler gelişim takibi ve hcg verilme zamanını belirlemek amacıyla yapılır. Aynı zamanda hiperstimülasyon durumunda siklusu sonlandırmak ve yetersiz folikül gelişiminde tedavide yeniden ayarlama yapabilmek adına monitörizasyon yapılması önem arz eder[104]. OHSS, 10mm üzerinde folikül sayısı ile ilişkili olduğundan, bu büyüklüğe ulaşan folikül miktarı (18 ve üzeri) arttıkça vazoaktif maddelerin salgılanmasını takiben riskin de artması beklenir[105]. Tedavi öncesi yapılan ultrasonda her iki overde antral folikül(2-9 mm) sayımı yapılarak beklenen over cevabı öngörülebilir ve en iyi yanıtın alınacağı düşünülen gonadotropin dozu belirlenebilir[106]. Adnekslerin değerlendirilmesinde tedavi

öncesi saptanan non-fonksiyone 3 cm'in altındaki over kistleri için herhangi bir işlem yapmaya gerek yoktur[107].Ancak hormonal olarak aktif fonksiyonel over kistleri varlığında elde edilen oosit sayısı, implantasyon ve gebelik oranlarının azaldığı ayrıca siklus iptal oranlarının arttığı gösterilmiştir[108] Buna karşın fonksiyonel over kistlerinin tedavi öncesi aspire edilmesinin elde edilen oosit sayısı ve kalitesini arttırdığına dair kanıt gösterilememiştir[109, 110]. Hormonal markerlardan E2 düzeyi ile izlem yapılır. 3 günden fazla aynı değerlerde kalması başarısız sonuçla ilişkilendirilmiştir. E2 düzeyi 500-1500 pg/ml olduğunda başarı oranının daha yüksek olduğu izlenmiştir. E2 200 pg/ml altında olduğunda ise genelde gebelik oluşmamıştır[111]. Yapılan çalışmalarda KOS'da monitörizasyon için sadece transvajinal ultrason ya da transvajinal ultrason, estradiol ölçümü birlikteliği arasında toplanan oosit sayısı veya gebelik başarısı yönünden farklılık izlenmemiştir[112].Ultrasonografi ile indüksiyon boyunca foliküler gelişim izlenir. Foliküllerin günde 1-3 mm olacak şekilde büyümeleri beklenir. Folikül boyutu 12 mm üzerine çıktığında günde ortalama 2 mm büyüyecekleri gösterilmiştir. Foliküler ölçüm, içten içe birbirine dik eksendeki iki ölçümün toplanarak ortalamasının hesaplanması ile elde edilir[113]. Küçük foliküllerden matür oosit elde edilme oranının az olduğu bilinmektedir[114]. Aynı şekilde fazla büyümüş foliküllerden de dejenerasyona bağlı matür oosit elde etme olasılığı azaldığı gösterilmiştir[115]. Matür folikül ölçümü için değer 18-19 mm olmalıdır[114]. En büyük folikül 18-19 mm ve ardından takip eden en az 3 adet 16-18 mm'lik folikül varlığında hCG uygulamasına karar verilir.

2.2.4.4.Ovulasyonun Tetiklenmesi

Ovaryan follüküllerin matür olduğu düşünüldüğünde (18 mm ve üzeri 2 ve üzeri follükül olduğunda; follükül başına 200 pg/ml E2 seviyesi varlığında) ovulatuar kaskadı başlatmak için trigger ajanlar uygulanır.

-HCG (üriner/rekombinant)

-GnRH agonistleri

-Dual trigger (GnRH agonist+HCG eş zamanlı)

hCG yapısal olarak LH ile benzerlik göstermektedir(alfa subünitleri aynı, beta subünitleri ise %85 oranında benzerlik mevcuttur)[116]. Bu özellik sayesinde LH reseptörleri hCG tarafından uyarılarak granüloza hücrelerinde luteinizasyon ve oositte mayozun devamı sağlanır[117]. Piyasada HCG'nin üriner ve rekombinant preparatları mevcuttur. Yakın zamanda yayınlanan rekombinant ve üriner HCG'nin karşılaştırıldığı bir Cochrane metaanalizinde canlı doğum ve devam eden gebelik oranları açısından iki ajan arasında fark olmadığı bildirilmiştir[104].

GnRH agonistleri HCG'ye alternatif olan ve giderek popularitesi artan ovulasyon tetikleyici ajanlardır. GnRH agonist, reseptör düzeyinde antagonist ile yer değiştirerek reseptörü uyarır, flare-up etki ile gonadotropin salınımını artırır[118]. Bu nedenle GnRH agonistler genellikle antagonist protokollerde ovulasyonu tetiklemek amacıyla kullanılır. Yapılan bir metaanalizde elde edilen matür oosit sayısı, fertilizasyon oranları ve embriyo kaliteleri arasında GnRH agonist ve hCG kullanımı arasında farklılık saptanmamıştır[119].

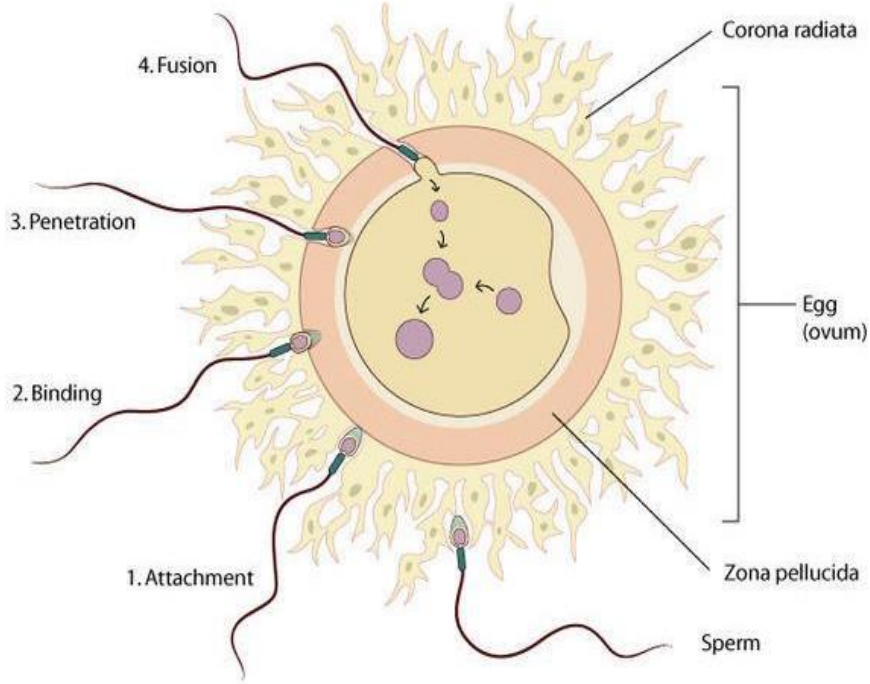
2.2.4.5.Oosit Toplama İşlemi (OPU)

hCG enjeksiyonu sonrası 34-36. saatlerde oosit toplama (oocyte pick-up, OPU) işlemi yapılır. Transvajinal ultrasonografi eşliğinde intravenöz sedasyon veya her iki lateral fornikslere yapılacak lokal anestezi ile toplanması standart işlemdir[120]. Profiltik antibiyotik tedavisi verilebilir, ancak enfeksiyon riski düşüktür. Vajen steril serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenir. Yaralanmayı önlemek için mesanenin boş olduğundan emin olunmalıdır. Aspirasyon iğnesi takılı transvajinal prob steril kılıf içine sarılmalıdır. 16-17 G 'luk iğne yardımıyla, en uygun vakum basıncında (100-200 mmHg) ultrasonografi eşliğinde foliküllere girilerek sıvı ve oositler toplanır. 10 mm'den büyük foliküllerin toplanması için birkaç kez overe girilmesi yeterli olur. Oosit toplama işleminin komplikasyon oranı oldukça düşüktür. En sık iğnenin geçtiği lateral fornikslerden kanama oluşur. İşlem başına sıklığı %1-14 olduğu bilinmektedir[121]. Tamponlama ile durur[122]. Ayrıca multiple yaralanmadan korunmak için mümkün olduğunca over kapsülünün tek sefer delinerek tüm foliküllerin aspire edilmeye çalışılması kanamayı daha aza indirir[123]. Nadiren komşu organ (barsak, mesane, damar) yaralanmaları oluşabilir[124]. OPU'ya bağlı oluşabilecek en sık ikinci komplikasyon

enfeksiyondur[123]. Özellikle endometriomaların içine girip aspire edilirse vajinal flora kistin içine taşınabileceği için abse oluşumu görülebilir[125]. Aspirasyonla alınan folikül sıvısı laminar flow kabini içerisindeki petri kabına dökülerek, stereomikroskop altında oositler aranır.

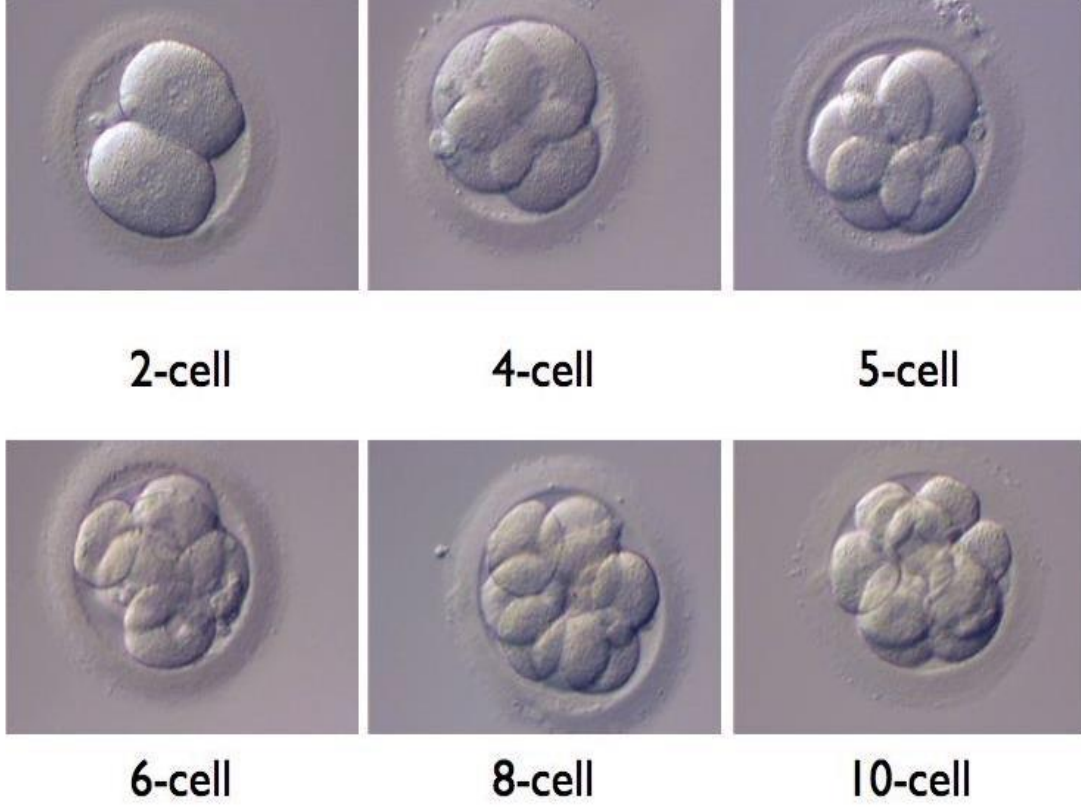
2.2.4.6. Fertilizasyon- Mikroenjeksiyon İşlemi

Folikül aspirasyonu sonrasında tüplere alınan folikül sıvısı içeriği embriyologlar tarafından mikroskop altında incelenir. Bulunan oositler 37°C sıcaklıkta, %5-6 karbondioksit oranında inkübatöre kültür sıvısı içinde bekletilirler. Matür oosit mayoz II evresinde polar cisimciğini atmış şekilde dinlenme halindedir. Metafaz I deki oositin (immatür oosit) polar cisimciği yoktur, germinal vezikülü ve nukleolusu soluktur. Matür oositler en yüksek fertilizasyon oranlarına sahiptir[126]. OPU günü genelde erkekten de masturbasyon yoluyla sperm alınır. Canlı sperm yoksa uygun cerrahi işlemler (TESA, TESE, MESA v.b.) ile sperm elde edilmeye çalışılır. Sperm hazırlanarak fertilizasyon işlemi yapılır. Tek sperm hücresinin mikropipet yardımıyla oosit sitoplazmasına yerleştirilmesi işlemine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) denir. Mikroenjeksiyon işleminden önce oositlerin etrafındaki korono-kumulus hücreleri temizlenir (denudation). Bu amaçla hyalüronidaz solüsyonu ve cam Pasteur pipetler kullanılır. Enzimden temizlenen oosit içerisine hareketli ve morfolojisi normal sperm seçilerek mikroenjeksiyon işlemi yapılır. IVF ve ICSI işleminden birgün sonra fertilizasyon değerlendirmek için oositler incelenir. Birbirinden ayrı 2 pronükleus mevcudiyeti fertilizasyonu kanıtlar.



Şekil 2: Fertilizasyonun oluşum aşamaları [127]

Embriyonun kalitesi döllenme sonrası morfolojik durumlara göre değerlendirilir ve hamileliğin gerçekleşme ihtimalini önemli ölçüde belirleyen faktörlerdendir. Embriyolar fertilizasyonu tamamlamış olanlar ve olmayanlar olarak ayrıştırılarak farklı sıvı ortamlarında gelişimleri takip edilir. Sonrasında embriyolar bölünerek blastomer sayıları artar. Embriyoların derecelendirilmesi blastomer sayısı, blastomerlerin sitoplazmik şekli ve büyüklüğü, çoğalma hızı, blastomer nukleusları, blastomer morfolojisi, fragmentasyon varlığı ve yüzdesi kriterleri dikkate alınarak değerlendirilir. Embriyo değerlendirilmesinde en önemli kriter embriyo blastomer sayısı ve fragmentasyon oranlarıdır[126]. Kaliteli embriyonun hücre boyutları benzerdir ve canlı olmayan hücre artıkları olarak adlandırılan fragmentasyonları içermemesi beklenir. Fragmentasyonun artması halinde, embriyonun kalitesi (grade) ve gebelik şansı düşer. Blastomer sayısının 2'nin katları şeklinde artması normal embriyo gelişiminin işaretçisi olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda embriyoların 48 saat (2. gün) en az 2 hücre ve tercihen 3 veya 4 hücre içermesi, 72 saat (3. gün) embriyolar için ise en az 6 hücre ve tercihen 8 hücre gözlemlenmesi beklenir [128, 129].(Şekil 3)



Şekil 3: Embriyonun günlere göre oluşan hücre sayısı

2.2.4.7.Embriyo Transferi

Embriyolar pronukleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transfer edilebilse de sıklıkla 2. veya 3. gün (6-8 hücreli) tercih edilir. İleri dönemdeki embriyo (blastokist) transferinin amacı implantasyon oranlarını arttırmak ve daha iyi gelişen, viable olan embriyoların seçilebilmesi içindir. Eğer 2. Gün embriyo transferi yapılmayacak ise sonraki evre için hazırlanmış özel mediumlara aktarılarak inkübatörde embriyoların gelişimleri takip edilir. Diğer embriyolar dondurulabilir veya donör inseminasyonunda kullanılabilir veya blastokist aşamasına kadar kültür ortamında bırakılabilir. Blastokist aşamasında da (5-6. gün) transfer yapılabilmektedir. Transfer edilecek embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında direk bir ilişki bulunur. Ancak ikiden fazla embriyo transfer edildiğinde çoğul gebelik oranlarının artması sebebiyle pek çok ülkede transfer edilen embriyo sayısı sınırlandırılmaktadır.

Bir embriyo transferinin(ET) başarılı olarak sonuçlanabilmesi için embriyoları uterusu en iyi implante olacağı yere en az travmayla yerleştirmek gerekmektedir.

Kötü transfer tekniğinin YÜT'indeki tüm başarısızlıkların %30'unu oluşturduğu düşünülmektedir. Transfer öncesi ultrason ile uterin kavite değerlendirilmesi embriyonun yerleştirileceği yeri öngörmek için önemlidir. En çok kullanılan yöntem transabdominal ultrasondur(TA-US). Ultrason ile beraber ET yapılması, katater ilerletilirken klavuzluk, düşük maliyet ve embriyoları istenilen yere bırakabilme açısından avantajlıdır[130, 131]. İkinci operatör gereksinimi ve hastanın mesane doluluğundan gelen rahatsızlık durumu dezavantajları olarak söylenebilir[132]. 2D ultrason ve 3D ultrason ile yapılan ET'leri karşılaştırıldığında gebelik sonuçları açısından anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir[133]. ET yapılırken kullanılan kataterin dış guide'nın internal osu geçerek endometrim içerisine ilerletilmesinin ise implantasyon başarısızlığı ve düşük gebelik oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[134].

Litotomi pozisyonunda dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi eşliğinde kateterin serviksten geçişi izlenerek, embriyoların atravmatik, hızlı biçimde uterusu yerleştirilmesi amaçlanır. Servikal mukusun işlem öncesi temizlenmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalar mukus temizlenmesini yüksek gebelik sonuçları ile ilişkili bulsa da; Cochrane derlemesinde mukusu temizlemenin gebelik sonuçlarına herhangi bir etkisi olmadığı yönündedir[135]. Embriyo kataterden bırakıldıktan sonra kataterin uterin kaviteden çıkarılma süresi ile çalışmalar yapılmış; katateri işlemde hemen sonra çekilmesi ile 60 sn sonra çekilmesi arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır[136-138]. Deneme transferinin önceden yapılması, yumuşak kataterlerin seçilmesi sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Uterin kontraksiyonları önlemek için embriyolar fundusun yaklaşık 1-2 cm altına bırakılır[139]. Transfer sonrası yatak istirahati önerisi embriyonun serviksten ekspulsiyon riskini azaltacağı yönünde olsa da; yapılan çalışmalarda yatak istirahati yapan ve yapmayan hastalar arasında fark izlenmemiştir[140, 141]. Transfer sonrası 12. günde kanda β -hCG ölçümü yapılır. Pozitif ise 2 gün sonra sağlıklı katlanarak artışı takip edilir, 15 gün içerisinde gebelik kesesi görüntülenmesi için ultrasonografi yapılır.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 2018 ocak ile 2021 aralık tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesine infertilite nedeniyle başvuran ve IVF- ICSI (in vitro fertilizasyon- intrastoplazmik sperm injeksiyonu) yapılan ve takiben ET (embriyo transferi) uygulanan toplam 329 hastanın verilerine ulaşılmıştır. FSH değeri 11 IU/ml ve üzerinde olan hastalar, yaşı 40 üzerinde olan hastalar, infertilite nedeni PCOS olan hastalar ve herhangi bir nedenle embriyo transferi iptal olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 64 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların yaş, erken foliküler faz (menstrüel siklus 2. veya 3.gün) FSH, LH, E2 değerleri, anne sigara kullanımı olup olmadığı ve infertilite nedenleri not edilmiştir. İlk başvurduklarında öyküleri alınıp, fizik muayene ve pelvik muayene yapılarak dosyalarına kayıt yapılan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirilmeye alınan her hastanın ultrasonografi ve histerosalpingografi ile endometrial kavitesi , overleri ve tubaları değerlendirilmiştir. Azalmış over rezervi tanısı AMH<0.5-1.1 ng/mL ise veya siklusun 3. günü yapılan tvusg ile her iki overde toplam antral folikül sayısı <7-10 olarak sayıldığı hasta grupları için tanımlanmıştır. Erkek faktör için spermiyogram ile Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirilme yapılmıştır. Çalışmamızın tamamı taze döngü ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar erken foliküler faz FSH/LH oranına göre 2 gruba ayrılmıştır. **Grup1:** (FSH/LH<2) 211, **Grup 2 :** (FSH/LH ≥2) 54. İki grup arasında; toplanan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, OPU günü bakılan EK değeri, OPU günü bakılan östrojen değeri, embriyo transferi sonrası 12.gün bakılan progesteron değeri, başlangıç ve total gonadotropin dozu, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından karşılaştırılmıştır. Biyokimyasal gebelik, kanda B-hCG değeri yükselmiş olup(>20 mIU/ml) daha sonra düşükle sonuçlanan; klinik gebelik, 6.haftada ultrasonografide GS(gestasyonel kese) izlenen; canlı doğum, 23. haftayı geçen ve canlı doğum yapmış grup olarak kaydedilmiştir.

4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için SPSS sürüm 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır. Her iki grubun değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov, Shapiro- Wilk testi ve histogramlarla değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler independent t test ile değerlendirildi. Her iki grubun kategorik verileri Ki kare testi ile karşılaştırıldı. P değeri 0,05'in altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışmaya 2018 ocak ile 2021 aralık tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesine infertilite nedeniyle başvuran ve IVF-ICSI-ET tedavisi uygulanan toplam 265 hasta dahil edildi. FSH değeri 11 IU/L ve üzerinde olan hastalar, yaşı 40 üzerinde olan hastalar, infertilite nedeni PCOS olan hastalar ve herhangi bir nedenle embriyo transferi iptal olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların bazal hormonal değerleri siklusun 2. veya 3.günü bakılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 31, BMİ ortalaması 25.4, bazal FSH değeri ortalaması 6,3 IU/L, bazal LH değeri ortalaması 5,5 IU/L, bazal E2 değeri ortalaması 43,1 pg/ml izlenmiştir. Hastaların demografik özelliklerinin ve hormonal verilerinin ortalama değerleri **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

Parametre	ORTALAMA DEĞER
Yaş	31
Bmi	25.4
Fsh (D2,3)	6,3 IU/L
Lh (D2,3)	5,5 IU/L
E2 (D2,3)	43.1 pg/ml

Tablo 7: Hastaların demografik özelliklerinin ve hormonal verilerinin ortalama değerleri

	Grup 1: (FSH/LH <2) N=211	Grup 2: (FSH/LH ≥2) N=54	P değeri
Yaş*	31.1±4.9	32±4.7	0.247
Bmi*	25.7±5.3	24.2±4.5	0.056
Bazal Fsh (D2,3 mIU/mL) *	6.1±2.5	6.8±2.7	0.051
Bazal Lh (D2,3 mIU/mL)*	6.2±2.3	2.8±1.5	< .001
Bazal E2 (D2,3 pg/mL)*	42±25.5	48.1±29.2	0.139
Anne Sigara Kullanımı**	16(7.6 %)	4(7.4 %)	0.965
Nulliparite**	156(73.9 %)	41(75.9 %)	0.765
Değerler ortalama± standart sapma , n(%) olarak verilmiştir. P değeri Ki -Kare testi** , independent t testi* ile elde edilmiştir.			

Tablo 8: Gruplara ait demografik veriler ve hormonal değerlerin karşılaştırılması

Her iki grup arasında demografik veriler ve hormonal değerler açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, BMİ, bazal E2 değeri, anne sigara kullanımı ya da nulliparite yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir.(Tablo 8)

Her iki grup infertilite etyolojisi açısından karşılaştırıldığında gruplar arası tubal faktör, endometriozis, erkek faktör, azalmış over rezervi ve tanımlanmamış faktör açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Uterin faktör nedenli infertilite Grup2’de(**p=0.008**) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek izlenmiştir. Hastalara ait infertilite nedenleri karşılaştırılması Tablo 9 ‘da gösterilmiştir.

	Grup1: (FSH/LH<2) N=211	Grup2: (FSH/LH≥2) N=54	P değeri
Uterin Faktör	36(17.1%)	18(33.3 %)	0.008
Tubal Faktör	21(10%)	9(16.7 %)	0.165
Endometriozis	21(10 %)	5(9.3 %)	0.879
Erkek Faktör	104(49.3%)	26(48.1 %)	0.881
Azalmış Over Rezervi	39(18.5%)	14(25.9 %)	0.222
Tanımlanmamış Faktör	48(22.7 %)	8(14.8 %)	0.203
Değerler n(%) olarak verilmiştir. P değeri Ki -Kare testi ile elde edilmiştir.			

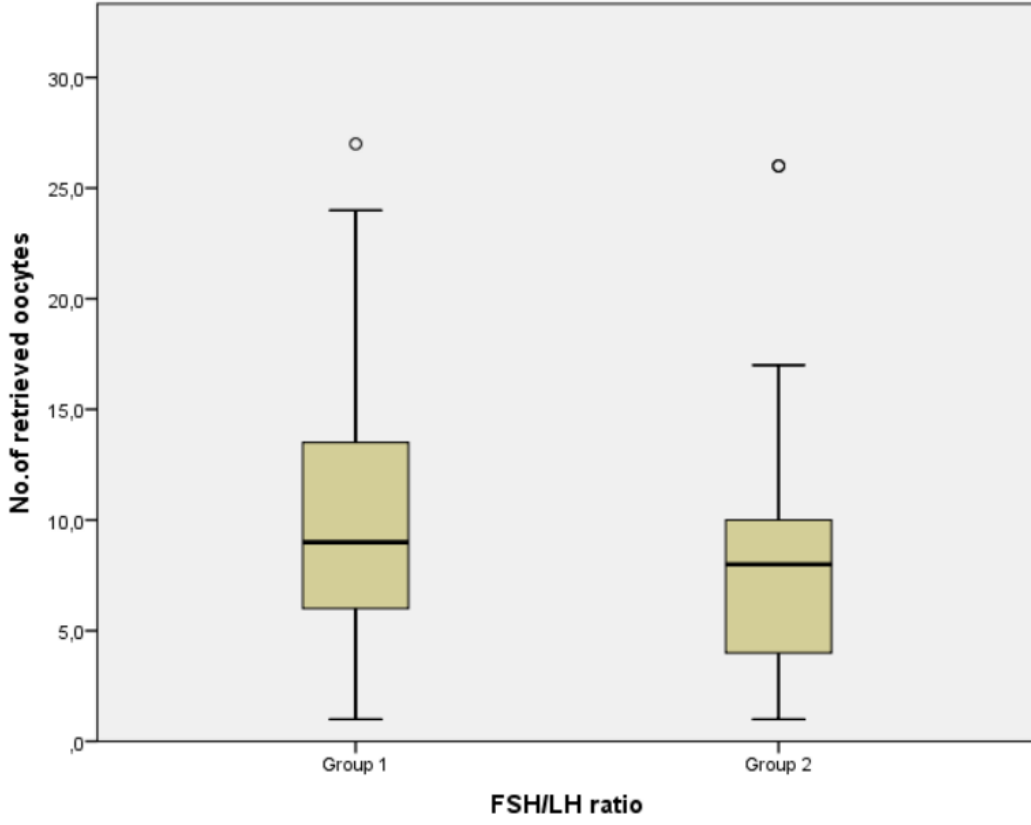
Tablo 9: Gruplara ait infertilite nedenleri karşılaştırılması

Gruplar tedavi karakteristiği ve ovaryan stimülasyon sonuçları açısından karşılaştırıldı. Grup1’de KOH için kullanılan Gonadotropin başlangıç dozu (271.2±58.5 IU/L) ve total doz (2631.7±770.8 IU/L) olarak izlenmiştir. Gonadotropin dozları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. OPU günü östrojen düzeyi (1901.6±1178.5 vs. 1407.7±1033.5 ; **p=0.005**) ve OPU işleminde toplanan total oosit sayısı (9.7±5.2 vs. 8.1±5.1; **p=0.049**) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Grup1’de daha yüksek bulunmuştur. OPU günü ölçülen endometrium kalınlığı (10.3±2.3 vs. 9.9±2.4 mm), stimülasyon süresi (9.7±2.1 vs. 9.3±1.9 gün), gelişen embriyo sayısı (2.7±1.6 vs. 2.8±2.0) ve 12.gün progesteron değeri (21.4±23.2 vs. 23.8±24.9ng/ml) açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. GnRH antagonist protokolü 164(77.7 %) vs. 36(66.7 %) oranıyla, GnRH agonist protokol ise 47(22.3%) vs. 18(33.3%) oranıyla izlenmiş olup tercih edilen protokol açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.

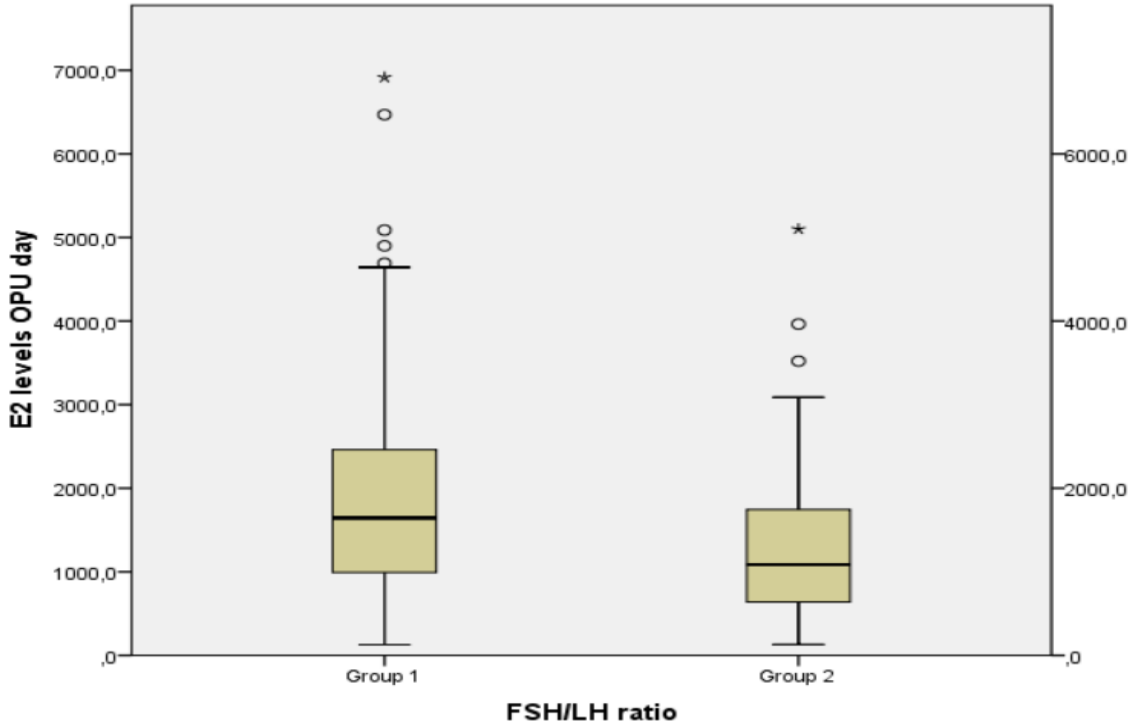
	Grup 1: (FSH/LH <2) N=211	Grup 2 : (FSH/LH ≥2) N=54	P değeri
Estrodiol (E2) düzeyi (Opu günü)*	1901.6±1178.5	1407.7±1033.5	0.005
Endometrial Kalınlık (mm)*	10.3±2.3	9.9±2.4	0.221
Gonadotropin Başlangic Doz (IU/L)*	271.2±58.5	283.3±59.4	0.177
Stimülasyon Süresi (gün)*	9.7±2.1	9.3±1.9	0.191
Gonadotropin Toplam Doz (IU/L)*	2631.7±770.8	2675.0±907.9	0.723
Toplanan Oosit Sayisi*	9.7±5.2	8.1±5.1	0.049
Gelişen Embriyo Sayisi*	2.7±1.6	2.8±2.0	0.638
Progesteron Düzeyi ng/ml (12.gün)*	21.4±23.2	23.8±24.9	0.516
GnRH antagonist protokol**	164(77.7 %)	36(66.7 %)	0.092
GnRH agonist protokol**	47(22.3%)	18(33.3%)	
Değerler ortalama± standart sapma , n(%) olarak verilmiştir. P değeri Ki -Kare testi** , independent t testi* ile elde edilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font olarak verilmiştir			

Tablo 10: Grupların tedavi karakteristiği ve ovaryan stimülasyon sonuçları açısından karşılaştırılması

Hastaların IVF-ICSI-ET tedavisi sonrası gebelik sonuçları açısından verileri Tablo 11 'de incelenmiştir. Biyokimyasal gebelik oranı Grup1 ve Grup2'de sırasıyla 18(8.5 %) ve 8(14.8 %), Klinik gebelik oranları 55(26.1 %)ve 15(27.8 %), canlı doğum oranları 35(16.6 %) ve 7(13 %)olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenememiştir.



Grafik 1: Toplanan oosit sayısının gruplar arası karşılaştırılması



Grafik 2: OPU günü Östrojen seviyesinin Gruplar arası karşılaştırılması

	Grup 1: (FSH/LH <2) N=211	Grup2:(FSH/H≥2) N=54	P değeri
Biyokimyasal Gebelik	18(8.5 %)	8(14.8 %)	0.166
Klinik Gebelik	55(26.1 %)	15(27.8 %)	0.799
Canlı Doğum	35(16.6 %)	7(13 %)	0.515
Değerler n(%) olarak verilmiştir. P değeri Ki -Kare testi ile elde edilmiştir.			

Tablo 11: Grupların tedavisi sonrası gebelik sonuçları açısından karşılaştırılması

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kadınlarda üreme fonksiyonu, hipotalamus, pitüiter ve ovaryan (H-P-O) aks arasındaki pozitif ve negatif feedback sinyaller ile overde foliküler gelişimini takiben, ovulasyon ve ardından endometriumu implantasyona hazır hale getiren bir sistem tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamustan salgılanan GnRH portal venöz sisteme iletilir ve adeno hipofizden gonadotropinler (FSH , LH)'in salınımını uyarır. Gonadotropinler overlerde folikül gelişimini, ovulasyonu ve sex steroidlerinin üretilmesini sağlar. H-P-O aks'da oluşan herhangi bir aksama karşımıza infertilite olarak çıkmaktadır. FSH, folikülogenez için gereklidir, ancak olgunlaşmanın son aşamaları LH tarafından optimize edilir[142]. Ovulayondan önce LH varlığı, sonuçta sağlıklı bir oosit sağlayan optimal foliküler gelişim için gereklidir.[143]. Folikül 10-12 mm ulaştığında granüloza hücrelerinde LH reseptörleri gelişir [144]. Erken foliküler faz hormonal ölçümleri (FSH, AMH, inhibin B, E2) ovaryan rezerv testleri olarak kullanılır. Aynı yaştaki hastaların bile IVF siklusundaki ovaryan cevapları farklı olmaktadır. Günümüzde infertilite sıklığında ve YÜT(Yardımcı Üreme Teknikleri) uygulanma sıklığında artış ile tedavi sonuçlarını öngörebilmenin önemi artmıştır. IVF-ICSI tedavisinin başarılı sonuçlanmasına etki eden faktörler yapılan araştırmalarla ortaya konulmaya çalışılmıştır. Daha önce gonadotropinler ile gerçekleştirilmiş olan çeşitli çalışmalar göstermiştir ki erken foliküler faz FSH/LH

oranı düşük cevaplı ovaryan stimülasyonu ve düşük gebelik sonuçlarını öngörebilmiştir. Biz de bu çalışmamızda IVF-ICSI-ET yaptığımız hastalarda erken foliküler faz FSH/LH oranının gebelik sonucuna etkisini ve ovaryan cevabı öngörmedeki başarısını araştırdık.

Eman Shaeer ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışmaya 35 yaş altı ve normal bazal FSH değerine sahip hastalar dahil edilmiştir[145]. Retrospektif gerçekleştirilen çalışmada IVF tedavisine alınan 235 kadın analiz edilmiş. Hastalar day 3 FSH değerine göre FSH/LH oranı < 2 and FSH/LH oranı ≥ 2 olarak ayrılmış. Gruplar siklus karakteristiği ve gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmış. Gruplar arasında IVF siklusu boyunca kullanılan total gonadotropin dozu açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Aynı zamanda toplanan oosit sayısı ve embriyo kalitesi açısından da anlamlı farklılık izlenmemiştir. Klinik gebelik oranları her iki grupta benzer bulunmuştur. IVF sonuçları açısından FSH/LH oranı anlamlı bulunmamıştır.

Mukherjee ve ark.[48] tarafından retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmada 41 yaş altında FSH değeri 15 IU/L altında olanlarda FSH/LH oranı 3,6'nın üzerine çıktığında ovaryan cevabın azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu oranın FSH yükselmesinden önce artmaya başladığı görülmektedir. Lenton ve ark.[15] yaptıkları çalışmada FSH değerindeki artışın LH artışından birkaç yıl önce ortaya çıktığını göstermişlerdir ve olasılıkla FSH/LH oranının over rezervinin azalmasının en erken bulgularından olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da toplanan oosit sayısı (9.7 ± 5.2 vs. 9.3 ± 1.9 ; $p= 0.049$) ve OPU günü östrojen düzeyi (1901.6 ± 1178.5 vs. 1407.7 ± 1033.5 pg/ml; $p=0.005$) FSH/LH oranı düşük olan grupta(Grup 1) istatistiksel anlamlı olacak şekilde fazla izlenmiştir. Bu durum Grup2 için düşük ovaryan cevap ile ilişkilendirilebilir.

Liu ve ark.[146] yapmış olduğu çalışmaya baktığımızda 40 yaş altında ve FSH değeri 10 IU/L altında olan 297 kadın dahil edilmiş. Retrospektif gerçekleştirilen çalışma hastaların ilk IVF denemesini içermektedir. Siklus karakteristiği ve sonuçları açısından FSH/LH değeri normal ve artmış olan grup karşılaştırılmış. Artmış FSH/LH oranına sahip gruptaki hastaların olasılıkla daha agresif bir protokol ile daha yüksek dozda başlangıç (257 vs. 232 IU) ve total doz gonadotropin (2484 vs. 2136 IU) kullanımına sahip olduğu izlenmiş. FSH/LH oranı artmış olan grupta siklus iptal oranları daha yüksek izlenmiştir. Yine bu grupta gebelik elde etme oranı

daha düşük (24.7% vs. 33.5%) izlenmiş olsa da istatistiksel anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda da başlangıç ve total doz gonadotropin 271.2 ± 58.5 vs. 283.3 ± 59.4 , 2631.7 ± 770.8 vs. 2675.0 ± 907.9 olarak hesaplanmış olup Grup2’de daha yüksek izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sang Woo Lyu ve ark.[147] 2013 yılında yaptığı çalışmada day 3 FSH/LH oranının IVF sonuçlarına etkisi araştırılması amaçlanmıştır. Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmaya 1211 hasta dahil edilmiş ve dahil edilme kriteri FSH değeri 10 IU/L’nin altında olacak şekilde belirlenmiştir. IVF tedavisi uygun GnRH agonist veya GnRH antagonist protokolü seçilerek rekombinant FSH (rFSH) tedavisi ile gerçekleştirilmiştir. Grup I: $FSH/LH < 2$ and Grup II: $FSH/LH \geq 2$ olarak belirlenmiştir. Her iki grup toplanan oosit ve matür oosit sayısı, implantasyon oranı, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları açısından analiz edilmiştir. Day 3 FSH/LH oranı yüksek olan kadınlarda subklinik olarak düşük ovaryan rezerv varlığı ve IVF sonucunda düşük gebelik oranları izlenmiştir.

Benzer şekilde Prasad ve ark. [148] çalışmalarına IVF tedavisi için KOH yapılan 105 hastayı dahil etmişlerdir. Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada hastalar $FSH/LH \geq 2$ ve $FSH/LH < 2$ olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. $FSH/LH \geq 2$ ($n=31$) oranı olan gruptaki kadınlarda siklus boyunca daha yüksek dozda gonadotropin (3019.34 vs. 2482.43 IU). kullanımı gerektirdiği gösterilmiştir. Aynı zaman da bu grubun daha az matür folikül geliştirdiği (>16 mm) daha az sayıda oosit toplandığı ve daha düşük gebelik oranına (11.1% vs. 33.8%) sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak artmış FSH/LH oranını azalmış ovaryan cevap ve düşük IVF başarı oranıyla ilişkilendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik oranları $n=55$ (26.1 %) vs. 15 (27.8 %) şeklinde olup anlamlı farklılık izlenmemiştir. Rehana Rahman ve ark.[149] 2015 yılında yaptığı çalışmaya baktığımızda ICSI tedavisi yapılan 282 kadın dahil edilmiştir. FSH/LH oranının oosit parametrelerine, embriyo kalitesine, implantasyon ve gebelik oranlarına etkisi araştırılmıştır. FSH/LH oranı düşük olan grupta ($n=143$) toplanan ve fertilize olan oosit sayısı, kaliteli embriyo sayısı ve endometrial kalınlık anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak FSH/LH oranının düşük olmasının iyi oosit parametreleri, kaliteli embriyo ve yüksek implantasyon oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2013 yılında geniş örneklem ile yapılan bir çalışmada cut off değeri ROC eğrisi kullanılarak 2 olarak seçilmiştir, uygun p değerine göre belirlendiğinden istatistiksel olarak anlamlıdır[150]. Biz de çalışmamızda cut off değerimizi 2 olarak belirledik. Bu standart değer başlıca sınıflandırma için kullanılmıştır, tanı amaçlı değildir.

Çalışmamızda FSH/LH oranı ile OPU günü östrojen düzeyi ve toplanan total oosit sayısı arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

Elde edilen veriler; normal FSH değerine sahip FSH/LH oranı 2 ve üzerinde olan grupta KOH sonucunda düşük yanıtı ovaryan cevap gerçekleşebileceği anlamına gelmektedir. Ancak gebelik oranları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu durum çalışmamızda tespit ettiğimiz; gelişen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısının ve OPU günü ölçülen endometrial kalınlığın benzer olmasına bağlanabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Evers, J.L., *Female subfertility*. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 151-9.
2. Roudebush, W.E., W.J. Kivens, and J.M. Mattke, *Biomarkers of Ovarian Reserve*. Biomark Insights, 2008. **3**: p. 259-268.
3. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 63.
4. Rouchou, B., *Consequences of infertility in developing countries*. Perspect Public Health, 2013. **133**(3): p. 174-9.
5. Jenkins, J., et al., *European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal'*. Hum Reprod, 2004. **19**(12): p. 2687-8.
6. Jungwirth, A., et al., *European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update*. Eur Urol, 2012. **62**(2): p. 324-32.
7. Aflatoonian, A., et al., *A new classification for female infertility*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2011. **38**(4): p. 379-81.
8. Speroff, L. and M.A. Fritz, *Female infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh Edition ed. 2005: LWW. 1013-1068.
9. Ubaldi, F., et al., *Endometrial evaluation by aspiration biopsy on the day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase*. Fertil Steril, 1997. **67**(3): p. 521-6.
10. Gleicher, N., V.A. Kushnir, and D.H. Barad, *Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm*. Reprod Biol Endocrinol, 2015. **13**: p. 34.
11. Scott, R.T., Jr. and G.E. Hofmann, *Prognostic assessment of ovarian reserve*. Fertil Steril, 1995. **63**(1): p. 1-11.
12. Pellicer, A., et al., *Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation*. Fertil Steril, 1987. **47**(5): p. 812-5.
13. Laufer N and N. D., *Human in vitro fertilization. AH DeCherney (ed). Reproductive Failure*. 1986.

14. Lee, S.J., et al., *The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles*. Hum Reprod, 1988. **3**(7): p. 851-5.
15. Lenton, E.A., et al., *Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life*. Maturitas, 1988. **10**(1): p. 35-43.
16. Orvieto, R., et al., *Does day 3 luteinizing-hormone level predict IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH analogues?* Fertil Steril, 2008. **90**(4): p. 1297-300.
17. Gordon, U.D., et al., *A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril, 2001. **75**(2): p. 324-31.
18. Vander Borgh, M. and C. Wyns, *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. Clin Biochem, 2018. **62**: p. 2-10.
19. Daya, S. and J. Gunby, *Luteal phase support in assisted reproduction cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. Cd004830.
20. RL, B., *Female infertility Reproductive Endocrinology*. . 5th ed, ed. B.R. Strauss FJ. 2004, Pennsylvania: Elsevier Inc. 633-668.
21. Larsen, U., *Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa*. International Journal of Epidemiology, 2000. **29**(2): p. 285-291.
22. Tzonou, A., et al., *Induced abortions, miscarriages, and tobacco smoking as risk factors for secondary infertility*. J Epidemiol Community Health, 1993. **47**(1): p. 36-9.
23. Comhaire, F.H.W.H.O.T.F.o.t.D. and I. Treatment of, *Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility*. 1987, Oxford; Melbourne: Blackwell Scientific.
24. Conception, W.H.O.S.G.o.R.A.i.M.A. and O. World Health, *Recent advances in medically assisted conception : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]*. 1992, World Health Organization: Geneva.
25. *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertil Steril, 2015. **103**(6): p. e44-50.

26. Wolman, I., *Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover, Rs. 2659 on www.flipkart.com, ISBN-139788184736106, ISBN-10818473610X.* Journal of Obstetrics and Gynaecology of India, 2014. **64**(2): p. 150-151.
27. *Optimizing natural fertility: a committee opinion.* Fertil Steril, 2017. **107**(1): p. 52-58.
28. *Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing.* Obstet Gynecol, 2015. **125**(1): p. 268-273.
29. Tal, R. and D.B. Seifer, *Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve.* International Journal of Endocrinology, 2013. **2013**: p. 818912.
30. Broekmans, F.J., et al., *Female reproductive ageing: current knowledge and future trends.* Trends Endocrinol Metab, 2007. **18**(2): p. 58-65.
31. KAHRAMAN, S. and G. KARLİKAYA, *Ovulasyon induksiyonu.* 2000, İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi.
32. Gürkan, T., et al., *Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 to predict ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization using a flare-up protocol.* Fertil Steril, 1997. **68**(3): p. 483-7.
33. Olijve, W., et al., *Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon).* Mol Hum Reprod, 1996. **2**(5): p. 371-82.
34. Visser, J., *[Role of anti-Müllerian hormone in follicle recruitment and maturation].* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2006. **35**(5 Pt 2): p. 2s30-2s34.
35. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome.* Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
36. Abdalla, H. and M.Y. Thum, *An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve.* Hum Reprod, 2004. **19**(4): p. 893-8.

37. Klein, N.A., et al., *Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(7): p. 2742-5.
38. Kwee, J., et al., *Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study.* Hum Reprod, 2003. **18**(7): p. 1422-7.
39. Evers, J.L., et al., *Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization.* Fertil Steril, 1998. **69**(6): p. 1010-4.
40. Smotrich, D.B., et al., *Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome.* Fertil Steril, 1995. **64**(6): p. 1136-40.
41. Fişicioğlu, C., et al., *The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve.* Gynecol Endocrinol, 2003. **17**(4): p. 287-93.
42. Sowers, M.R., et al., *Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(9): p. 3478-83.
43. Picard, J.Y. and N. Josso, *Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor.* Mol Cell Endocrinol, 1984. **34**(1): p. 23-9.
44. van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve.* Hum Reprod, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
45. Tremellen, K.P., et al., *Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2005. **45**(1): p. 20-4.
46. Ebner, T., et al., *Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles.* Hum Reprod, 2006. **21**(8): p. 2022-6.
47. Barroso, G., et al., *High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome.* Journal of assisted reproduction and genetics, 2001. **18**: p. 499-505.
48. Mukherjee, T., et al., *An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day*

- 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril, 1996. 65(3): p. 588-93.*
49. Gougeon, A., *Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev, 1996. 17(2): p. 121-55.*
 50. Scheffer, G.J., et al., *Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril, 1999. 72(5): p. 845-51.*
 51. Hendriks, D.J., et al., *Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril, 2005. 83(2): p. 291-301.*
 52. Nikolaou, D. and A. Templeton, *Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. Hum Reprod, 2003. 18(6): p. 1137-9.*
 53. FH, C., et al., *Toward more objectivity in diagnosis and management of male infertility. 7(Suppl), ed. I.J. Androl. 1987.*
 54. World Health, O., *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010, World Health Organization: Geneva.*
 55. Kruger, T.F., et al., *New method of evaluating sperm morphology with predictive value for human in vitro fertilization. Urology, 1987. 30(3): p. 248-51.*
 56. H., H., *İnfertil Olgularda Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları. 2003, Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Yayınları,2003.*
 57. Cooper, T.G., et al., *World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update, 2010. 16(3): p. 231-45.*
 58. Mol, B.W., et al., *Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 53: p. 20-29.*
 59. McLernon, D.J., et al., *Predicting the chances of having a baby with or without treatment at different time points in couples with unexplained subfertility. Hum Reprod, 2019. 34(6): p. 1126-1138.*
 60. Glimberg, I., et al., *The prevalence of celiac disease in women with infertility- A systematic review with meta-analysis. Reprod Med Biol, 2021. 20(2): p. 224-233.*

61. National Collaborating Centre for, W.s. and H. Children's, *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance*, in *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. 2013, Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

Copyright © 2013, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.: London.

62. O'Flynn, N., *Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline*. British Journal of General Practice, 2014. **64**(618): p. 50-51.
63. Mikhael, S., A. Punjala-Patel, and L. Gavrilova-Jordan, *Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility*. Biomedicines, 2019. **7**(1): p. 5.
64. Legro, R.S., et al., *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4565-92.
65. Legro, R.S., et al., *The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial*. Fertility and Sterility, 2014. **101**(1): p. 258-269.e8.
66. Oktay, K., et al., *Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2016. **29**(5): p. 409-416.
67. Young, S.L., M.S. Opsahl, and M.A. Fritz, *Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women*. Fertil Steril, 1999. **71**(4): p. 639-44.
68. Kerin, J.F., et al., *Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women*. J Clin Endocrinol Metab, 1985. **61**(2): p. 265-8.
69. Medicine., A.S.f.R., *Medications for inducing ovulation: a guide for patients*. 2006. .
70. Case, A.M., *Infertility evaluation and management. Strategies for family physicians*. Can Fam Physician, 2003. **49**: p. 1465-72.
71. *Fertil Steril*. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. , 2006. **86**:**S187**.

72. Althuis, M.D., et al., *Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(7): p. 607-15.
73. Buzdar, A. and A. Howell, *Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(9): p. 2620-35.
74. Sioufi, A., et al., *Comparative bioavailability of letrozole under fed and fasting conditions in 12 healthy subjects after a 2.5 mg single oral administration*. Biopharm Drug Dispos, 1997. **18**(6): p. 489-97.
75. Jain, S., et al., *A comparative study of efficacy of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction*. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, 2018. **7**: p. 4133.
76. Al-Fozan, H., et al., *A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation*. Fertility and Sterility, 2004. **82**(6): p. 1561-1563.
77. *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 505-22.
78. *Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin*. Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S7-12.
79. Buxton, C.L., *THE PITFALLS OF CLINICAL RESEARCH*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1953. **13**(2): p. 231-233.
80. Chavarro, J.E., et al., *Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 668-76.
81. Check, J.H., *Treatment of male infertility*. CEOG, 2007. **34**(4): p. 201-206.
82. Fauser, B.C. and A.M. Van Heusden, *Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences*. Endocr Rev, 1997. **18**(1): p. 71-106.
83. Balen, A.H., et al., *Cumulative conception and live birth rates after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients*. Hum Reprod, 1994. **9**(8): p. 1563-70.
84. White, D.M., et al., *Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 3821-4.

85. van Santbrink, E.J., et al., *Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: single-centre clinical experience in 82 patients*. Hum Reprod, 1995. **10**(5): p. 1048-53.
86. *NICE Guidance Feb. 2004.*
87. *In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software. Issue 2 2002.*
88. Van Voorhis, B.J., et al., *Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2001. **75**(4): p. 661-668.
89. Veltman-Verhulst, S.M., et al., *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(9): p. Cd001838.
90. Morshedi, M., et al., *Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study*. Fertility and Sterility, 2003. **79**: p. 1625-1632.
91. Picon, R., [Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müllerian ducts in the rat]. Arch Anat Microsc Morphol Exp, 1969. **58**(1): p. 1-19.
92. Borini, A. and L. Dal Prato, *Tailoring FSH and LH administration to individual patients*. Reprod Biomed Online, 2005. **11**(3): p. 283-93.
93. <https://iswaryaafertility.com>
94. Gadalla, M.A., et al., *Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **51**(1): p. 64-76.
95. Jia, X.C., J. Kalmijn, and A.J. Hsueh, *Growth hormone enhances follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured rat granulosa cells*. Endocrinology, 1986. **118**(4): p. 1401-9.
96. Sperrof L and F.M.n. edition, *Female infertility: clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2007: . p. 1014-1048.
97. Holzer, H., R. Casper, and T. Tulandi, *A new era in ovulation induction*. Fertil Steril, 2006. **85**(2): p. 277-84.
98. Farhat, R., F. Al-zidjali, and A.S. Alzahrani, *Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotropic hypogonadism*. Pituitary, 2010. **13**(2): p. 105-10.

99. Teoh, P.J. and A. Maheshwari, *Low-cost in vitro fertilization: current insights*. International journal of women's health, 2014. **6**: p. 817-827.
100. Timur GÜRGAN, Cavidan GÜLERMAN, and Ş. ÖZYER, *IVF Sikluslarında Kontrollü Ovaryan Stimülasyon*. TJRMS 2017. **1(1)**:: p. 42-53.
101. Nardo, L.G., et al., *Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee*. Hum Fertil (Camb), 2013. **16(3)**: p. 144-50.
102. Phelps, J.Y., et al., *Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF*. Fertil Steril, 1998. **69(6)**: p. 1015-9.
103. Daya, S., *Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. Cd001299.
104. Youssef, M.A., A.M. Abou-Setta, and W.S. Lam, *Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4(4)**: p. Cd003719.
105. Nastri, C.O., et al., *Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45(4)**: p. 377-93.
106. Jayaprakasan, K., et al., *A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation*. Fertility and Sterility, 2010. **93(3)**: p. 855-864.
107. Kumbak, B. and S. Kahraman, *Management of prestimulation ovarian cysts during assisted reproductive treatments: Impact of aspiration on the outcome*. Archives of gynecology and obstetrics, 2008. **279**: p. 875-80.
108. Qublan, H.S., et al., *Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact*. Hum Reprod, 2006. **21(3)**: p. 640-4.
109. Firouzabadi, R.D., L. Sekhavat, and M. Javedani, *The effect of ovarian cyst aspiration on IVF treatment with GnRH*. Archives of gynecology and obstetrics, 2009. **281(3)**: p. 545-9.

110. Fiszbajn, G.E., et al., *Conservative management versus aspiration of functional ovarian cysts before ovarian stimulation for assisted reproduction*. J Assist Reprod Genet, 2000. **17**(5): p. 260-3.
111. Muechler, E.K., D. Kohler, and K.E. Huang, *Monitoring of ovulation induction with HMG-HCG therapy by plasma estrogen and progesterone*. Int J Fertil, 1981. **26**(4): p. 273-8.
112. Martins, W.P., et al., *Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(1): p. 25-33.
113. Penzias, A.S., et al., *Ultrasound prediction of follicle volume: is the mean diameter reflective?* Fertil Steril, 1994. **62**(6): p. 1274-6.
114. Revelli, A., et al., *A critical review of bi-dimensional and three-dimensional ultrasound techniques to monitor follicle growth: do they help improving IVF outcome?* Reprod Biol Endocrinol, 2014. **12**: p. 107.
115. Ectors, F.J., et al., *Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection*. Hum Reprod, 1997. **12**(9): p. 2002-5.
116. Hershko Klement, A. and A. Shulman, *hCG Triggering in ART: An Evolutionary Concept*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(5).
117. Orvieto, R., *Triggering final follicular maturation--hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom?* J Ovarian Res, 2015. **8**: p. 60.
118. Nakano, R., et al., *"Triggering" of ovulation after infusion of synthetic luteinizing hormone releasing factor (LRF)*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1973. **52**(3): p. 269-72.
119. Griesinger, G., et al., *GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(2): p. 159-68.
120. Ditkoff, E.C., et al., *Anesthesia practices in the United States common to in vitro fertilization (IVF) centers*. Journal of assisted reproduction and genetics, 1997. **14**(3): p. 145-147.
121. Evers, J.L.H., et al., *Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration*. Fertility and Sterility, 1988. **49**(2): p. 278-282.

122. Tureck, R.W., et al., *Perioperative Complications Arising After Transvaginal Oocyte Retrieval*. *Obstetrics & Gynecology*, 1993. **81**(4).
123. Bennett, S.J., et al., *Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures*. *J Assist Reprod Genet*, 1993. **10**(1): p. 72-7.
124. Bergh, T. and Ö. Lundkvist, *SHORT COMMUNICATION: Clinical complications during in-vitro fertilization treatment*. *Human Reproduction*, 1992. **7**(5): p. 625-626.
125. Yaron, Y., et al., *Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization*. *Hum Reprod*, 1994. **9**(9): p. 1759-60.
126. Baird, D.T., et al., *Fertility and ageing*. *Hum Reprod Update*, 2005. **11**(3): p. 261-76.
127. <https://www.sciencelearn.org.nz/images/1226-fertilisation>.
128. *Advanced Fertility Center of Chicago. IVF embryo quality and day 3 embryos grading after in vitro fertilization cseg. . (2 Feb 2014)*.
129. www.advancedfertility.com/embryoquality.htm.
130. Karavani, G., et al., *Transvaginal ultrasound to guide embryo transfer: a randomized controlled trial*. *Fertil Steril*, 2017. **107**(5): p. 1159-1165.
131. Lin, Y.H., K.H. Chueh, and J.L. Lin, *Somatic symptoms, sleep disturbance and psychological distress among women undergoing oocyte pick-up and in vitro fertilisation-embryo transfer*. *J Clin Nurs*, 2016. **25**(11-12): p. 1748-56.
132. Teixeira, D.M., et al., *Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. **45**(2): p. 139-48.
133. Saravelos, S.H., et al., *A prospective randomized controlled trial of 3D versus 2D ultrasound-guided embryo transfer in women undergoing ART treatment*. *Human Reproduction*, 2016. **31**(10): p. 2255-2260.
134. Abdelmassih, V.G., et al., *Location of the embryo-transfer catheter guide before the internal uterine os improves the outcome of in vitro fertilization*. *Fertil Steril*, 2007. **88**(2): p. 499-503.
135. Derks, R.S., et al., *Techniques for preparation prior to embryo transfer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(2).

136. Martínez, F., et al., *Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait*. Hum Reprod, 2001. **16**(5): p. 871-4.
137. Sroga, J.M., et al., *Effect of delayed versus immediate embryo transfer catheter removal on pregnancy outcomes during fresh cycles*. Fertil Steril, 2010. **93**(6): p. 2088-90.
138. Devranoğlu, B., et al., *The Timing of Embryo Transfer Catheter Removal: Should It be Delayed or Done Immediately? A Prospective Randomized Trial*. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2018. **83**(1): p. 29-34.
139. Schoolcraft, W.B., E.S. Surrey, and D.K. Gardner, *Embryo transfer: techniques and variables affecting success*. Fertil Steril, 2001. **76**(5): p. 863-70.
140. Purcell, K.J., et al., *Bed rest after embryo transfer: a randomized controlled trial*. Fertil Steril, 2007. **87**(6): p. 1322-6.
141. Gaikwad, S., et al., *Bed rest after embryo transfer negatively affects in vitro fertilization: a randomized controlled clinical trial*. Fertil Steril, 2013. **100**(3): p. 729-35.
142. *Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. The European Recombinant Human LH Study Group*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(5): p. 1507-14.
143. Young, K.A., et al., *Controlled ovulation of the dominant follicle: a critical role for LH in the late follicular phase of the menstrual cycle*. Human Reproduction, 2003. **18**(11): p. 2257-2263.
144. Zeleznik, A.J., *Follicle Selection in Primates: "Many Are Called but Few Are Chosen" I*. Biology of Reproduction, 2001. **65**(3): p. 655-659.
145. Shaer, E., et al., *FSH/LH Ratio as a Predictor of the IVF Outcome in Young Women*. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018. **08**: p. 817-825.
146. Liu, K.E. and E.M. Greenblatt, *Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio ≥ 2 is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles*. Fertility and Sterility, 2008. **90**(2): p. 297-301.

147. Lyu, S.W., et al., *Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes*. *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(5): p. 424-9.
148. Prasad, S., T. Gupta, and A. Divya, *Correlation of the Day 3 FSH/LH Ratio and LH Concentration in Predicting IVF Outcome*. *J Reprod Infertil*, 2013. **14**(1): p. 23-8.
149. Rehman, R., et al., *FSH/LH ratio in females and intracytoplasmic sperm injection*. *J Pak Med Assoc*, 2015. **65**(12): p. 1330-3.
150. Lyu, S.W., et al., *Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes*. *Gynecological Endocrinology*, 2013. **29**(5): p. 424-429.