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

SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN DÜŞÜK OVER REZERVLİ (DOR) İNFERTİL HASTALARDAKİ DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI FERTİL HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatma DÜNDAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

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

SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİNİN DÜŞÜK OVER REZERVLİ (DOR) İNFERTİL HASTALARDAKİ DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI FERTİL HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatma DÜNDAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülşah İLHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Biz Türk hekimlerinin hür bayrağımız altında çalışmasına, canlarını ve mallarını feda ederek vesile olan başta Gazi Mustafa Kemal Atatürk ve kahraman silah arkadaşları olmak üzere tüm gazi ve şehitlerimize saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimde deneyimlerini, bilgisini esirgemeyen, tez yazım sürecimde her daim yanımda olan tez danışmanım Tüp Bebek ve İnfertilite Klinik sorumlusu çok değerli Prof. Dr. Gülşah İLHAN'a,

Uzmanlık eğitimimiz için yoğun çaba sarf eden, son 1 yılımızda bize destek olan Eğitim Şefi Sayın Prof. Dr. Ramazan DANSUK'a,

Asistanlık sürecinde her zaman yanımızda olan, bilgi ve tecrübeleriye bize destek olan eski Eğitim Şefimiz Merhum Doç. Dr. Nil ATAKUL'a,

Cerrahi yeteneği, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, insanı ve ahlaki değerleriyle hep örnek alacağım yanında çalışmaktan gurur duyduğum Op. Dr. Emin Erhan DÖNMEZ'e,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum eğitim kadromuz Prof. Dr. Ahmet Birtan BORAN, Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR, Doç. Dr. Ali Galip ZEBİTAY ve tüm ve uzmanlarımıza,

Beni yetiştirirken kendinden feda eden ve her zaman benim yanımda olup desteğini benden esirgemeyen annem Hacer DÜNDAR'a ve şu an yanımda olamasa da her zaman benimle gurur duyduğunu bildiğim babam Yasin DÜNDAR'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Fatma DÜNDAR

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İNFERTİLİTE 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Kadın İnfertilitesinin Sebepleri 3

2.1.2.1. Ovülasyon disfonksiyonu 4

2.1.2.2. Endometriozis 5

2.1.2.3. Pelvik adezyonlar 5

2.1.2.4. Uterin faktör 5

2.1.2.5. Servikal faktör 6

2.1.2.6. Genetik faktörler 6

2.1.2.7. Yaşam tarzı 7

2.1.3. İnfertilitenin Değerlendirilmesi 7

2.1.3.1. Anamnez 7

2.1.3.2. Fizik muayene 7

2.1.3.3. Diagnostik test 8

2.1.3.3.1. Semen analizi 8

2.1.3.3.2. Ovulasyonun değerlendirilmesi 9

2.1.3.3.3. Over rezervinin değerlendirilmesi 9
2.1.3.3.3.1. Bazal FSH değeri 10
2.1.3.3.3.2 Bazal estradiol seviyesi 10
2.1.3.3.3.3. Serum AMH seviyesi 10
2.1.3.3.3.4. İnhibin B seviyesi 11
2.1.3.3.3.5. Antral folikül sayısı (AFC) 11
2.1.3.3.3.6. Klomifen sitrat challenge test (CCCT) 11
2.1.3.3.4. Tubaların değerlendirilmesi 11
2.1.3.3.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi 12
2.1.4. Düşük Over Rezervli Hastanın Değerlendirilmesi ve Düşük Over Rezervi (DOR) 12
2.1.5. Kadın İnfertilitesinin Tedavisi 15
2.1.5.1. Ovulasyon indüksiyonu ve over stimülasyonu 16
2.1.5.2. Yardımcı üreme teknikleri 17
2.1.5.2.1. İntrauterin inseminasyon (IUI) 17
2.1.5.2.2. In vitro fertilizasyon (IVF) 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. ÇALIŞMA YERİ VE ZAMANI 21
3.2. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 21
3.3. ÇALIŞMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ 21
3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 22
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI 23
3.6. VERİLERİN ANALİZİ 23
3.7. ETİK KURUL İZNİ 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ 36

7. KAYNAKLAR 37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

ASRM : American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embriyology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)

AFC : Antral Folikül Sayısı

AMH : Anti Müllerian Hormon

DOR : Düşük Over Rezervi

FSH : Folikül Stimülan Hormon

LH : Lüteinizan Hormon

E2 : Östradiol

PRL : Prolaktin

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GnRH : Gonadotropin- Releasing Hormon

hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin

HSG : Histerosalpingografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TVUSG : Transvajinal Ultrasonografi

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

AI : Aromataz İnhibitörü

CC : Klomifen Sitrat

CCCT : Klomifen Sitrat Challange Test

ML : Mililitre

MM : Milimetre

MG : Miligram

CM : Santimetre

NG : Nanogram

L : Litre

DL : Desilitre

KG : kilogram

M : Metre

PG : Pigogram

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Semen analizinde alt limit referans değerleri 8

Tablo 2. Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması..... 26

Tablo 3. Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Laboratuvar Değerleri Karşılaştırılması..... 27

Tablo 4. Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Hormonal Değerler Karşılaştırılması..... 28

Tablo 5. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Hasta Olma ile İlişkili Potansiyel Risk Faktörleri 29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. POSEİDON kriterlerine göre hasta sınıflaması 15

ÖZET

Serum Ürik Asit Düzeyinin Düşük Over Rezervli (DOR) İnfertil Hastalardaki Düzeylerinin Sağlıklı Fertil Hastalarla Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada Serum ürik asit düzeyinin düşük over rezervli (DOR) infertil hastalardaki düzeylerinin sağlıklı fertil hastalarla karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01 MAYIS 2025 – 01 AĞUSTOS 2025 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İn Vitro Fertilizasyon (IVF) Bölümü'ne çocuk istemi ile başvuran düşük over rezervi tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 50 hasta ve Jinekolojik Polikliniği'ne başvuran 50 sağlıklı fertil hastaya rutin jinekolojik muayene ve over rezerv testleri yapılmıştır. 20 yaşından küçük 40 yaşından büyük hastalar, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30, vücut kitle kitle (VKİ) ≤18.5, bilinen hipertansiyonu, diyabeti, insülin rezistansı, gut hastalığı, endometriozisi, geçirilmiş over operasyonu, tiroid hastalığı ve polikistik over sendromu (PCOS)'u olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Düşük over rezervi (DOR) tanısı Bologna kriterlerine göre tanımlanmıştır. Tüm hastaların yaş, VKİ, gravida, parite, abortus sayısı, bazal hormon profilleri ve antral folikül sayısı (AFC), sigara kullanımı, ek hastalıkları kaydedilmiştir. Menstrüasyonun 3. Gününde her iki grupta da merkez laboratuvarımızda serum ürik asit düzeyleri çalışılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalar uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda düşük over rezervli infertil hastalar ile sağlıklı fertil hastalar arasındaki serum ürik asit düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmada düşük over rezervine sahip hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeylerinin daha düşük, folikül stimülan hormon (FSH) ve estradiol (E2) düzeylerinin daha yüksek olduğu ve antral folikül sayısının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte VKİ değerlerinin hasta grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Lojistik regresyon analizinde serum ürik asit düzeyleri ve FSH değerlerinin düşük over rezervi açısından bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular serum ürik asit düzeylerinin düşük over rezervi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum, serum ürik asit düzeyinin over rezervinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyokimyasal belirteç olarak klinik açıdan kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve klinik kullanımının netleştirilebilmesi için daha geniş örneklem grupları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, infertilite, düşük over rezervi

ABSTRACT

Comparison of Serum Uric Acid Levels Between Infertile Patients with Diminished Ovarian Reserve (DOR) and Healthy Fertile Women

Objective: The objective of this study was to compare serum uric acid levels in infertile patients with diminished ovarian reserve (DOR) with those in healthy fertile patients

Materials and Methods: This study included 50 infertile patients diagnosed with diminished ovarian reserve who presented to the In Vitro Fertilization (IVF) Unit of the Department of Obstetrics and Gynecology at T.C. Health Sciences University Istanbul Training and Research Hospital between May 1, 2025 and August 1, 2025 with a desire for pregnancy and were scheduled for IVF treatment, as well as 50 healthy fertile women who attended the Gynecology Outpatient Clinic. All participants underwent routine gynecological examination and ovarian reserve testing. Patients younger than 20 years or older than 40 years, those with a body mass index (BMI) ≥30 kg/m² or ≤18,5 kg/m², and those with known hypertension, diabetes mellitus, insulin resistance, gout, endometriosis, previous ovarian surgery, thyroid disease, or polycystic ovary syndrome (PCOS) were excluded from the study. Diminished ovarian reserve was defined according to the Bologna criteria. Demographic and clinical characteristics including age, BMI, gravida, parity, number of abortions, basal hormone profiles, antral follicle count (AFC), smoking status, and comorbidities were recorded. Serum uric acid levels were measured in the central laboratory on the third day of the menstrual cycle in both groups. Comparisons between the two groups were analyzed using appropriate statistical methods

Results: Serum uric acid levels were significantly higher in infertile patients with diminished ovarian reserve compared with healthy fertile controls. In addition, AMH levels were significantly lower, while FSH and estradiol levels were higher in the patient group. The antral follicle count was also significantly lower in patients with diminished ovarian reserve. Furthermore, body mass index (BMI) values were lower in the patient group compared with the control group. Logistic regression analysis demonstrated that serum uric acid levels and FSH were independent risk factors for diminished ovarian reserve.

Conclusion: The findings of this study suggest that serum uric acid levels may be associated with diminished ovarian reserve. Therefore, serum uric acid may serve as a potential biochemical marker in the evaluation of ovarian reserve. However, further large-scale prospective studies are needed to better understand the underlying mechanisms and clarify the clinical significance of this association.

Keywords: Uric acid, infertility, diminished ovarian reserve

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite; 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl ve daha uzun bir süre, 35 yaş üstü kadınlarda da 6 ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması durumudur. Daha önce hiç gebe kalamamış hastalar primer infertil, önceden gebe kalmış olan hastalar ise sekonder infertil olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır ve evli çiftlerin en büyük sorunu haline gelmiştir. Bu soruna çözüm bulabilmek adına birçok araştırma yapılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Prevalansı etkileyen kadın hastanın yaşı, etnik kökeni, hastanın nullipar olması, sosyo-ekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok faktör vardır. İnfertilite sebeplerini araştıran bir çalışmanın sonucunda erkek faktör %26, ovülasyon disfonksiyonu %21, tubal faktörler %10, endometriozis %6, cinsel ilişki sırasında yaşanan problemler %6, servikal faktör %3, açıklanamayan nedenlere bağlı infertilite %28 oranlarında bulunmuştur (1).

Düşük over rezervi (DOR), kadın üreme sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur. DOR, anti-Müllerian hormon seviyelerindeki azalma, folikül uyarıcı hormon seviyelerindeki artış ve antral folikül sayısının azalması ile karakterize edilen klinik bir durumdur. DOR tanısı konan kadınlarda hem oosit sayısında hem de oosit kalitesinde gözlemlenen azalmalar, doğurganlık oranlarının düşmesiyle sonuçlanmaktadır (2). Son yıllarda oksidatif stresin infertilite patofizyolojisinde rolü önemli bir araştırma konusu haline gelmiş durumdadır. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan maddelerin kanda ve embriyo medium sıvısında varlığı infertilite etyolojisi açısından anlamlı hale gelmiş durumdadır (3).

Ürik asit, nükleer içeriğin yıkımı sonucu ortaya çıkan adenozin ve guanozin nükleotidlerinin yan, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Fizyolojik pH'de zayıf özellikte bir organik asit olan ürik asit, sinoviyal sıvı ve serumda, iyonlaşmış hali, olan ürat anyonu şeklinde bulunmaktadır (4). Serumdaki ürik asidin normal düzeyleri cinsiyete göre değişmekte olup kadınlarda 2,5-5,8 mg/dl; erkeklerde ise 3,5-7,0 mg/dl değerler arasında kabul edilmektedir. İki cinsiyet arasındaki bu fark östrojen ve türevlerinin ürikozürik etkisiyle ilişkilendirilmektedir (5). Serum ürik asit seviyesi,

vücuttaki oksidatif stres ve enflamasyonun önemli bir belirteci olduğu bildirilmiştir (6). Oksidatif stres, oosit yaşlanmasına ve anormal foliküler atrezi, anormal mayoz bölünme, azalmış fertilite oranı, üreme sistemi hastalıkları gibi üreme patolojilerine yol açabilir (7). Enflamasyon, ovulasyon sürecinde tol oynayabilir ve yumurtalık foliküllerinde önemli bir rol üstlenir (8).

Çalışmamızda; oksidatif stres parametresi olarak kabul edilen serum ürik asit düzeyinin düşük over rezervli (DOR) infertil hastalar ile sağlıklı fertil hastalar arasında fark olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

2.1.1. Tanım

İnfertilite; 35 yaş altı kadınlarda 1 yıl ve daha uzun bir süre, 35 yaş üstü kadınlarda da 6 ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması durumudur. Daha önce hiç gebe kalamamış hastalar primer infertil, önceden gebe kalmış olan hastalar ise sekonder infertil olarak kabul edilir (1).

İnfertilite dünya genelinde çiftlerin %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir ve psikolojik, demografik, ekonomik ve tıbbi etkilere neden olabilmektedir (9). Prevalansı etkileyen kadın hastanın yaşı, etnik kökeni, hastanın nullipar olması, sosyo-ekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok faktör vardır (1).

Kadın yaşının artmasıyla over rezervinin azalması, ek hastalıkların artması, jinekolojik hastalıkların ve geçirilmiş enfeksiyonların kümülatif etkilerinin olması ile infertilite oranları da artmaktadır (10).

Over rezervi, primordial folikül havuzunun miktarı ve kalitesiyle ilgilidir. Kadın üreme potansiyelini gösterir. Yapılan çalışmalarda over rezervini belirleme de kullanılan parametreler; yaş, bazal estradiol ve FSH düzeyleri, antral folikül sayımı (AFC), vücut kitle indeksidir (11). Anti Müleryan hormon (AMH) over rezervini gösteren önemli bir parametredir. Folikülogenezde önemli rol oynamaktadır (12).

İnfertilite sebeplerini araştıran bir çalışmanın sonucunda erkek faktör %26, ovülasyon disfonksiyonu %21, tubal faktörler %10, endometriozis %6, cinsel ilişki sırasında yaşanan problemler %6, servikal faktör %3, açıklanamayan nedenlere bağlı infertilite %28 oranlarında bulunmuştur (1).

2.1.2. Kadın İnfertilitesinin Sebepleri

Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) 8500 infertil çift üzerinde yaptığı bir çalışmada infertil çiftlerin %30-40'ı kadın kaynaklı, %20-30'u erkek kaynaklı,

%35'inde hem erkek hem kadın kaynaklı, %8-28'i ise açıklanamayan infertilite olduğu rapor edildi.

Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri ise;

- Ovülasyon disfonksiyonu (%21)
- Endometriozis (%15)
- Pelvik adezyonlar (%12)
- Diğer tubal-uterin anomaliler (%10)
- Tubal blokaj (%11)
- Servikal faktör (%3)
- Açıklanamayan (%28) olarak sıralandı.

2.1.2.1. Ovülasyon disfonksiyonu

Kadın infertilitesinin yaklaşık olarak %21'ini oluşturur. Kendini adet düzensizlikleri ve anovulatuar sikluslarla gösterir. WHO anouvulasyonu 4 başlık altında toplamıştır.

1. Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon
2. Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon
3. Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon
4. Hiperprolaktinemik anovulasyon

Hipogonadotrpik hipogonagal anovulasyon; Gonadotropin-Releasing Hormon (GNRH) salınımında azalma veya hipofizden GNRH' a yanıt alınamaması sonucunda oluşur. Yeme bozukluğu, aşırı egzersiz neden olur. Artan kortizol seviyeleri GNRH supresyonu yapar ve azalmış GNRH pulsatif salınımı FSH, lüteinizan hormon (LH) gibi gonodotropik hormonların salınımının azalmasına neden olur (13).

Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon; FSH salınımı normalin altında seyreder. En sık sebebi PCOS'tur. PKOS tüm anovulatuar siklusların %80-85'inden sorumludur ve fertil kadınların %8'ini etkiler (14).

Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon; Prematür over yetmezliği tanısı konan kadınlar bu kategoriye girer. Prematüre over yetmezliği (POF), genellikle amenore, hipergonadotropik hipogonadizm ve infertilite ile başvuran 40 yaşından küçük kadınları tanımlamak için kullanılan bir terimdir (15).

Hiperprolaktinemik anovulasyon; hiperprolaktinemi GnRH düzeyini baskılar ve düşük LH ekspresyonuna neden olur. Bu LH baskılanmasıyla anovülasyon ve oligo-amenore görülür (16).

2.1.2.2. Endometriozis

Endometrial dokunun, uterin kavite dışındaki alanlarda bulunması durumudur. Genellikle 30 yaş üstü kadınlarda sıkça rastlanan bir patolojidir. Bu durum, fertilizasyon yeteneğinde azalma ve folikülogenez sürecinde bozulmalara yol açabilmektedir (17).

2.1.2.3. Pelvik adezyonlar

Pelvik bölgede geçirilmiş enfeksiyonlara ve cerrahi girişimlere bağlı olarak adhezyonlar oluşabilir ve bu durum infertiliteye sebep olabilir. Bu duruma yol açan en önemli enfektif neden pelvik inflamatuar hastalıktır (PID). PID'nin en sık etkeni ise chlamydia trachomatistir. Yapılan bazı çalışmalara göre geçirilmiş PID atağı arttıkça gebe kalma şansı azalmaktadır.

Oluşan adhezyonlara bağlı olarak tubanın distalinde obstrüksiyonlar oluşabilir. Obstrüksiyona sekonder olarak tuba içindeki fizyolojik sıvının drenajı bozulur ve hidrosalpinks olarak karşımıza çıkar. Aynı zamanda uterin kaviteye retrograd taşınmasına ve sonucunda implantasyonu engelleyerek infertiliteye yol açabilir (18).

2.1.2.4. Uterin faktör

Konjenital uterin malformasyonlar bireyin gebe kalma şansını etkilemezken tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır. En sık görülen nedeni uterin

septumdur. Histereskopik uterin septum rezeksiyonu yapılan hastalarda spontan abortus oranının azaldığı görülmüştür.

Edinsel uterin malformasyonlar içinde leiomyomlar, endometrial polipler ve uterin sineşileri izlenmektedir. Uterin leiomyomları; uterus düz kasından köken alan monoklonal tümörlerdir ve myomun bulunduğu yer önem taşımaktadır. Submukozal ve intrakaviter komponenti olan myomlar gebelik ve implantasyon oranlarını azaltırken cerrahi müdahale sonrasında gebelik oranlarının arttığı gözlemlenmiştir (15,19).

Endometial poliplerin prevelansı %3-5'tir. Kavite içerisinde implantasyonu ve gebelik oluşmasını engeller. Tanısı histerosalpingografi (HSG) ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile konulmaktadır.

Asherman Sendromu; kavitenin küretajı, tüberküloz, şiştozomiazis, mikobakterilerin neden olduğu intrauterin enfeksiyonlar nedeniyle olur. Embriyonun implantasyonunu engeller. Tedavide yaklaşım adhezyonların histeroskopik rezeksiyonudur (20).

2.1.2.5. Servikal faktör

Servikste kripta tarafından üretilen servikal mukus spermleri vajinanın asit ortamından korur ve spermlerin yaklaşık 48 saat canlı kalabildikleri kabul edilir (21). Konjenital malformasyonlar ve servikal travma; stenoz ve normal servikal mukus üretiminde azalmaya yol açarak infertiliteye neden olabilir (22).

2.1.2.6. Genetik faktörler

İnfertilite ile ilişkili en sık görülen anöploidi kadınlarda 45, X (Turner Sendromu), erkeklerde ise 45, XXY (Klinifelter Sendromu) dur. İnfertil popülasyonda anormal karyotip yapısı bulunma olasılığı artmıştır (22).

2.1.2.7. Yaşam tarzı

Yapılan bazı çalışmalarda sigara kullanımı ve VKİ'nin normalden çok ve az olmasının infertiliteye neden olduğu gözlemlenmiştir.

2.1.3. İnfertilitenin Değerlendirilmesi

2.1.3.1. Anamnez

İnfertilite nedeniyle takip edilen her iki partner değerlendirilmeye başlamadan önce detaylı anamnez alınmalıdır. Kadın hasta 35 yaşından küçük ise 1 yıl boyunca, 35 yaşından büyük ise 6 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamıyorsa değerlendirilme yapılır. Eğer hasta 40 yaşını geçmiş ise oligomenoresi veya amenoresi varsa, geçirilmiş kanser öyküsü kemoterapi ve radyoterapi almış, daha önceki ilişkisinde infertilite öyküsü var ise 6 ay beklenmez ve değerlendirmeye alınır. Kapsamlı bir anamnez için hastanın yaşı mesleği gibi demografik bilgileri, korunmasız cinsel ilişki süresi, cinsel ilişki düzeni, cinsel işlev bozukluğu öyküsü, gebelik öyküsü, infertilite süresi ve varsa eski partneriyle infertilite öyküsünün var olup olmadığı, önceden var olan infertilite değerlendirmeleri hakkında ve tedavi öyküsü varsa aldığı infertilite tedavileri hakkında detaylı bilgiler, menstrüel siklus düzeni (siklus aralığı, uzunluğu ve özellikleri), geçirilmiş cerrahi, pelvik inflamatuar hastalık öyküsü, cinsel yolla bulaşan hastalıklar geçmişi, genital tüberküloz öyküsü, bilinen endometriozis ya da myoma uteri varlığı, Pap Smear taraması, bilinen hastalık, kullanılan ilaç, galaktore, hirşutismus, dismenore, tiroid hastalıkları, soygeçmiş (erken menopoz öyküsü, doğum kusuru, üreme sorunları), sigara alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Aynı zamanda erkek hastanın da geçirilmiş operasyonları ve varsa hastalıkları sorgulanmalıdır (23).

2.1.3.2. Fizik muayene

Fizik muayene üreme sistemine ait patolojiyi belirlemeyi hedeflemelidir. Hastanın ilk muayenesinde boy kilo ölçümü yapılması VKİ hesaplanmalıdır. VKİ'nin aşırı yüksek ve aşırı düşük olması özellikle fertilize üzerine olumsuz etkileri olacağında, bu değerlendirme önemlidir (24). Hastanın hirşutizm, akantozis nigrikans, akne gibi cilt bulgularının olması bazı sistemik ya da hormonal hastalıkların varlığını

düşündürür. Primer amenoresi olan ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi yetersiz olan bir hastada, hipogonadotropik hipogonadizm ihtimalini düşündürebilir (25).

Kadın hastanın pelvik muayenesi yapılmalıdır. Yapılan spekulum muayenesi; serviks ve vajinal anatominin, enfeksiyon varlığının değerlendirilmesini sağlar (19). Bimanuel muayene ile hassasiyet, kitle varlığı, uterus mobilitesi değerlendirildi. Bu bulgular bize PID ve pelvik adhezyon, endometriozis varlığı konusunda bilgi verir (26).

2.1.3.3. Diagnostik test

Kadın partnerin detaylı anamnez ve fizik muayenesi tamamlandıktan sonra uterus, over ve tubaların anatomi ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekir. Erkek hastaların semen analizi değerlendirilmelidir.

2.1.3.3.1. Semen analizi

Ejakülasyon materyalinin, 2-5 gün cinsel perhiz sonrasında hastane şartlarında elde edilerek histolojik olarak değerlendirilmesidir. Erkek kaynaklı infertilite nedenini ortaya koymak için yapılır. Numune alındıktan 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır (27).

Tablo 1. Semen analizinde alt limit referans değerleri (28)

Volüm	1,4 ml
Sperm konsantrasyonu	16 milyon spermatozoa/ml
Toplam sperm sayısı	39 milyon spermatozoa
Morfoloji	>%4 normal form
Sperm canlılığı	%54
Sperm ileri hareketliliği	%30
Toplam hareketlilik	%42

2.1.3.3.2. Ovulasyonun değerlendirilmesi

Amaç ovulatuar siklusu kanıtlamaktır. Ovulatuar disfonksiyonu tedavi etmek için temel sebebini araştırmamız gerekmektedir. Ovulasyon mid-luteal fazda serum progesteron seviyesinin ölçülmesi ile biyokimyasal olarak değerlendirilebilir. Tipik 28 günlük bir siklus için test 21. günde yapılır. Mid-luteal progesteron seviyesinin 3 ng/mL'nin altında olması ovulasyonun gerçekleşmediğini gösterir.

Kullanılabilecek yöntemlerden bir diğeri ise idrar LH (Lüteinlestiri Hormon) kitidir. LH piki sonrasındaki 1-2 gün içinde ovulasyon gerçekleşir (29).

Endometrial biyopsi ile sekretuar endometriumun gösterilmesi de ovulasyonu kanıtlar ancak endometrial patoloji düşünülmüyorsa önerilmemektedir.

Bazal vücut ısısı, ovulasyonun değerlendirilmesinde kullanılması önerilmiştir. Basit ve maliyet açısından en uygundur ancak güvenilir olmaması ve farklı yorumlanabilmesi nedeniyle rutinde pek kullanılmaz.

Foliküllerin USG muayenesi ile takibi ovulasyonu kanıtlayan en kesin yöntemdir (30).

Ayrıca prolaktin, FSH, LH ve TSH düzeyleri anovülasyon ve polikistik over sendromu (PKOS) etiyolojisi için araştırılmalıdır (31).

2.1.3.3.3. Over rezervinin değerlendirilmesi

Over rezervi, oosit kalitesi, sayısı ve kadın üreme potansiyeli hakkında temel bilgiyi veren değerlendirmedir. Over rezervini belirlemeye yardımcı birçok test vardır fakar altın standart bir yöntem yoktur. Siklusun 2-4. günleri arasında bakılan bazal FSH (folikül uyarıcı hormon) ve estradiol düzeyleri, AMH (Antimüllerian hormon), inhibin B seviyesi, klomifen sitrat provokasyon testi ile belirleyebiliriz. Ultrasonografik değerlendirme ile overlerin antral folikül sayısına (AFC) bakabilir (32).

2.1.3.3.3.1. Bazal FSH değeri

Adet döngüsünün 2-4. günlerinde ölçülen bazal FSH değeri over rezervinin dolaylı bir göstergesidir. Serum FSH değerinin> 10-15 IU/L'nin üzerinde olması over rezervi hakkında bilgi vermekte yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür (33).

2.1.3.3.3.2 Bazal estradiol seviyesi

Over rezervinin değerlendirmede yine aynı şekilde adet döngünün 2-4. günlerinde bazal estradiol seviyesine bakılır. Estradiol seviyesi 80 pg/mL' nin altında olması yeterli over rezervine sahip olduğunu gösterir. Estradiol seviyesinin 80 pg/mL'nin üstünde olması hastanın yetersiz gonodotropine yanıt vereceği ve gebelik ihtimalinin düşük olabileceği öngörülebilir. 100 pg/mL' nin üstünde olması ise gebelik oranlarının sıfır olduğu tespit edilmiştir (34).

2.1.3.3.3.3. Serum AMH seviyesi

AMH preantral foliküllerden salgılanır, over rezervinin en güvenilir belirtecidir. Oosit sayısı ile AMH seviyesi doğru orantılıdır. AMH seviyeleri mentrüel siklus boyunca değişmez. Bu yüzden adet döngüsünün herhangi bir döneminde bakılabilir. Yaşla birlikte AMH değeri azalır. Menopoz döneminde serumda saptanmaz. İnfertilite tanımlayan hastalarda, kanser tedavisi ya da over cerrahisi öyküsü olan hastalarda azalmış folikül rezervinin gösterilmesi için kullanılabilirken, infertilite şikâyeti olmayan hastalar için doğurganlık ve menopoz başlangıç tahmini için kullanılmaz.

- AMH <1 µg/L sınırlı over rezervinin gösterir.
- 1<AMH <3,5 µg/L over stimülasyonuna iyi yanıt seviyesini gösterir.
- AMH>3.5 µg/L over hiperstimulasyonuyla ilişkilidir (35).

2.1.3.3.3.4. İnhibin B seviyesi

İnhibin B TGF beta ailesinden glikoproteindir. Preantral ve antral foliküllerden salınır. Over rezervinin göstermede düşük güvenirliliğe sahiptir. İnhibin B düzeyinin rutinde kullanımı önerilmez ve 45 pg/mL'nin altı değerler azalmış folikül havuzu ile ilgilidir (36).

2.1.3.3.3.5. Antral folikül sayısı (AFC)

Antral folikül sayısı, over hacmi ultrason ile belirleyeceğimiz over rezervi göstergeleridir. Over çapının 2 cm'den küçük olması stimülasyona kötü yanıtı gösterir. Antral folikül sayısı (AFC), 2-8 mm çapındaki foliküllerin total sayısıdır. Total AFC'nin 3-4 adet olması azalmış over rezervini gösterir ve IVF tedavisinde over stimülasyonuna yanıtın az olacağı düşünülebilir (37).

2.1.3.3.3.6. Klomifen sitrat challenge test (CCCT)

Klomifen sitrat hipofiz seviyesinde östrojen reseptörünü bloke ederek östrojenin FSH üzerindeki down regülasyonunu kaldırarak FSH salınmasına neden olur. Menstrüel döngünün 3. gününde bazal FSH değeri ölçülür. Ve 5-9. günleri arasında 100 mg/gün dozunda klomifen sitrat uygulanır. Döngünün 10. günü serum FSH seviyesi ölçülür. 10 mlIU/ml'nin altında olması yeterli over rezervinin gösterir. FSH değerinin 10-15 IU/mL'nin yüksek olması over yanıtının azalmış olduğunu ve DOR'u düşündürür (38).

2.1.3.3.4. Tubaların değerlendirilmesi

Tubal açıklığı değerlendirilmesinde kullanılabilecek yöntemler laparoskopi, histerosalpingografi (HSG) ve alternatif yöntem olarak histerosalpingo kontrast sonografidir. Standart yöntem HSG'dir (39). Laparoskopi değerlendirmenin altın standart basamağıdır. Hem müdahale edebilme imkânı sağlar hem de pelvik adezyon ve endometriozis varlığını değerlendirir. HSG ile tubal oklüzyonun varlığı ve yeri gösterilebilir. Uterus ve bilateral tubalara kontrast madde ile dolum sonrası floroskopi

ile görüntülenmesi yapılır. Distal tıkanıkların teşhisinde yüksek sensiviteye ve spesifiteye sahipken proksimal tıkanıklarda teşhis yeteneği daha düşüktür. Proksimal tıkanıklar için diagnostik laparoskopi ve kromotubasyon yöntemi kullanılabilmektedir (40).

2.1.3.3.5. Uterin kavitenin değerlendirilmesi

Uterin anomaliler de infertilite sebeplerindendir. Ultrasonografi histeroskopi ve histerosalpingografi (HSG) ile uterin kavite değerlendirilebilir. Altın standart yöntem histeroskopidir (41).

2.1.4. Düşük Over Rezervli Hastanın Değerlendirilmesi ve Düşük Over Rezervi (DOR)

Over rezervi, mevcut foliküllerin sayı ve kalitesini belirtmek için oluşturulmuş bir kavramdır. Overlerin fonksiyonel kapasitesini yansıtmaktadır (9). Over rezervi; yaş, çevre, primordiyal folikül havuzu, hastalıklar ve ilaçlar gibi birçok faktörden ve bazı bilinmeyen unsurlardan etkilenebilir. Benzer yaştaki normal grupla karşılaştırıldığında, düşük over rezervli (DOR) kadınlarda mevcut folikül veya oosit sayısı çok düşük seviyelere iner (42).

Gebeliğin 20. haftasında fetusun overlerindeki toplam primordiyal folikül sayısı maksimum değer olan 6-7 milyon civarındadır. Sonrasında mitozun durması ile atrezi başlar ve doğum zamanı fetüsün overlerindeki folikül sayısı 1-2 milyon arası olarak belirtilmiştir. Puberteye kadar azalarak 300 bin kalan foliküllerden yalnızca ortalama 400'ü tüm reprodüktif çağ boyunca ovüle olmaktadır. Menopoz ile overlerde 1000'in altında oosit kalır (9).

Çocuk sahibi kadınların ortalama yaşı son on yılda ortalama ~5 yıl artmıştır. Artan yaş, beraberinde oosit sayı ve kalitesini azalmakta ve bu da fekundabiliteyi negatif etkilemektedir (43). Kadınların düzenli menstrüel döngüleri olmasına rağmen over foliküllerinin kalitesindeki azalma infertiliteye neden olabilmektedir (44).

Ovaryan rezervi değerlendirmek için birçok test vardır fakat altın standart olan bir yöntem yoktur. Testler beraber değerlendirilmelidir (26). Over rezerv testleri,

foliküler havuzun hem sayı hem kalitesi hakkında fikir veren biyokimyasal ve ultrasonografik (USG) değerlendirmeleri içerir.

Anti Mülleriyen Hormon (AMH) düzeyi, over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. AMH seviyeleri, yaşa bağlı olarak over rezervinin azalması ile düşüş göstermeye başlar ve menopoz sonrası ölçülebilir seviyelerin altına inerek algılanamayacak düzeylere ulaşır (45). Transvaginal ultrasonografi ile antral folikül sayımı (AFC) da değerlendirilebilir (46).

Menstrüel döngünün 2-4. günleri arasında görülen serum FSH seviyeleri over rezervinin değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir (46). Serum FSH değerinin <10 IU/L olması yeterli over rezervini gösterirken FSH değerinin 10-15 IU/L arasında olması sınırda over stimülasyonunu ve FSH değerinin >10-15 IU/L'nin üzerinde olması ise over rezervinin zayıf olduğunu gösterir (47). 2-4. Günleri arasında bakılan E2 seviyeleri de over rezervinin değerlendirilmesi ve ovaryan cevabın öngörülmesi amacıyla kullanılmaktadır fakat güvenirliliği düşüktür (47).

Klomifen sitrat etkisini vücuttaki tüm östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterir. Klomifen sitratın östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusta saatler alırken, uzamış bir periyodda haftaları bulabilir. Böylece nükleustaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller (48). Bununla birlikte hipotalamus – hipofiz sisteminde östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkması, dolayısıyla hipofizden FSH ve LH salınımında artış izlenir. CCCT testi klomifen sitrat uygulamadan önce bazal FSH ölçümünü ve siklusun 5-9. günleri arasında günde 2 kez 50 mg klomifen sitrat uygulanması sonrası 10. gün FSH seviyelerinin ölçülmesini içerir. Klomifen sitrat sonrası gelişen foliküllerden salınan E2 ve inhibin-B'nin FSH'ı baskılaması beklenir. Ancak yüksek seyreden FSH değerleri azalmış over rezervi açısından uyarıcı olsa da bazal FSH değerleri azalmış over rezervi açısından daha değerlidir (49).

Düşük over rezervi tanısı koymak için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter bulunmamaktadır. Tanımlamadaki farklılıklar nedeniyle hasta gruplarına yaklaşımda görüş ayrılıkları ortaya çıkmaktadır. Günümüzde yaygın kullanılmakta olan ve düşük over rezervli hasta grubunu tanımlamada kullanılan kriterler ESHRE/ASRM tarafından Bologna kriterleri olarak belirlenmiştir.

Bologna Kriterleri;

1. Yaşın 40 ve üzerinde olması veya kötü over yanıtı (DOR) için diğer risk faktörlerinin bulunması
2. Daha önce konvansiyonel stimülasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi
3. Anormal over rezerv testinin varlığı (AFC<5-7 veya AMH 0,5-1,1 ng / ml).

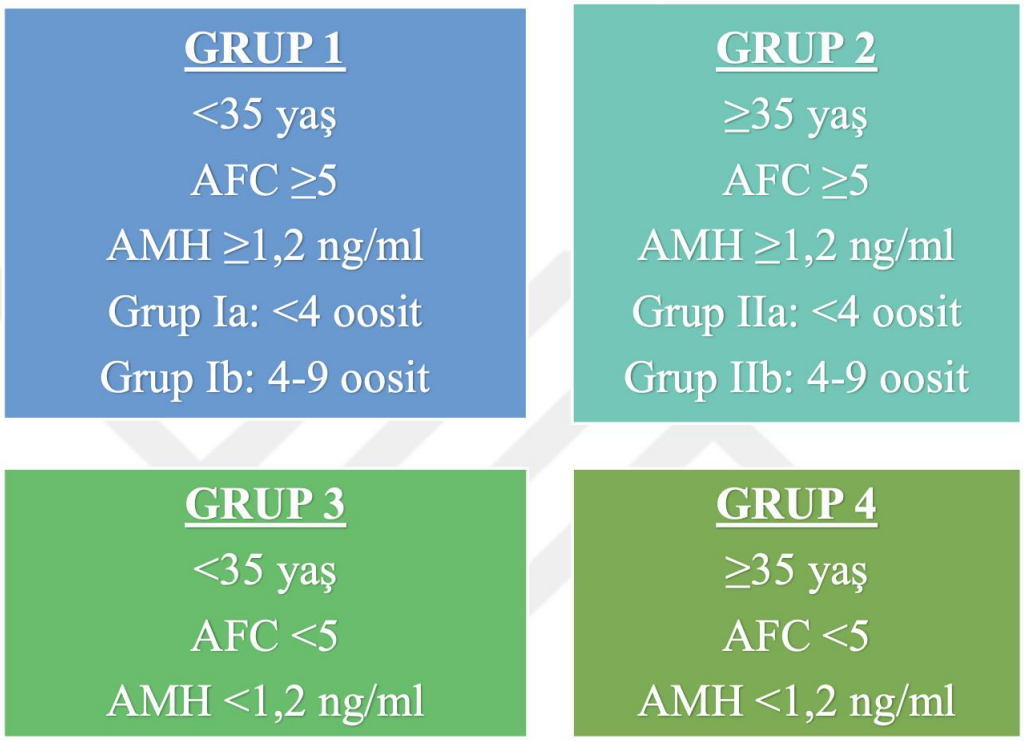
Bu kriterlerden en az ikisinin varlığı düşük over rezervini ve zayıf ovaryan yanıtı göstermektedir (50). Ancak bu durumda kriterleri karşılayabilmek için hastanın 40 yaş üzerinde olması ya da en az 1 tane ovaryan siklusa girmiş olması gerekmektedir. Burada bahsi geçen "diğer risk faktörleri" ise endometrioma, kistektomi öyküsü, geçirilmiş PİD öyküsü, özellikle alkilleyici ajanlar ile kemoterapi öyküsü, genetik faktörler (Turner Sendromu, FMR1 gen mutasyonu) olarak belirlenmiştir (51). Bu durum, DOR olan ama hiçbir zaman yardımcı üreme teknikleri (YÜT) uygulanmamış genç kadınların Bologna Kriterleri'ni karşılamamasına neden olmaktadır. Gebeliği ve canlı doğumu öngörmede anlamlı değer taşımadığı anlaşılmıştır. Sadece hasta seçimini standardize etmek ve yeni protokollerin uygulanabileceği hasta grubunu tanımlamaya yardımcı olmaktadır. Bu tanı kriterlerine dayanarak belirlenen hasta grubu geniş ve heterojen bir popülasyon olup, IVF tedavisi için hasta seçimi amacıyla kullanılması önerilmemektedir (51).

Bu kriterler yerine DOR tanısı için;

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

"POSEİDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing İndividualizeD Oocyte Number) Kriterleri" ise bir grup klinisyen ve embriyolog tarafından IVF uygulanan ve kötü prognoza sahip hasta grubunu tanımlamak ve tedavi yönetimini planlamak için kullanılmaktadır. Bu sınıflamanın temelinde ise hastanın yaşına oranla en yüksek canlı doğum oranını elde edebilmek için gereken oosit sayısı ve hastanın mevcut durumunu göz önüne alan, bireyselleştirilmiş tedavi rejimi planlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Kullanılacak GnRH analoğu ve gonadotropinin tipi, başlangıç dozu ve rejimi hakkında daha detaylı bir sınıflandırma yapılacaktır (52-

53). Bu sınıflamada hastalar yaş, over rezerv belirteçleri (AMH ve AFC) ve stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısı göz önüne alınarak 4 gruba ayrılmaktadır. Yaş için sınır değer olan 35 ise anöploidi oranında belirgin artış saptanan cut-off değerdir. ESHRE, azalmış over yanıtına sahip hastaları "düşük prognozlu" olarak tanımlamaktadır. Bu tanımlama temelde kümülatif doğum oranında azalma ile ilişkilidir (54).



Şekil 1. POSEİDON kriterlerine göre hasta sınıflaması

2.1.5. Kadın İnfertilitesinin Tedavisi

İnfertilite; tıbbi, psikolojik sosyal ve ekonomik yönleri olan bir durumdur (55). İnfertil çifti tedavi etmek için çok sayıda tıbbi, cerrahi ve yardımcı üreme teknikleri vardır (56). Tedavi de ilk basamak olarak sigara, alkol, aşırı kafein tüketimi, obezite gibi faktörleri içeren yaşam tarzı değişiklikleri düşünülmelidir. Tedavi planına geçmek için infetiliteye neden olan sebep araştırılıp bulunması gerekir (55). Histerosalpingografi (HSG) ile tıkanmış bir fallop tüpü tanımlandığında tıkanıklığın cerrahi olarak düzeltilmesi mümkün olabilir. Tubal hasar gamet transportunu bozacak

derecedeyse in vitro fertilizasyon (IVF) gibi bir yardımcı üreme tekniği (YÜT) gerekli olabilir. Uterus kavitesindeki anormallikler (submukozal leiomyomlar, endometriyal polipler, intrauterin adezyonlar ve septum gibi) endike olduğunda cerrahi olarak düzeltilebilir (56).

Anovülasyonla gelen bireyler için, ovülasyon indüksiyonu ile planlı cinsel ilişki genellikle ilk tedavi seçeneğidir.

2.1.5.1. Ovulasyon indüksiyonu ve over stimülasyonu

Yaygın olarak kullanılan infertilite tedavileri arasında, ovulasyonu başlatmak için farmakolojik tedavilerin kullanımı anlamına gelen ovulasyon indüksiyonu ve birden fazla matür over folikülü oluşturma amacıyla gerçekleştirilen over stimülasyonu yer alır (67).

Ovulasyon İndüksiyonu Tedavisi Klomifen

Klomifen, selektif östrojen reseptör (SERM) modülatörüdür. Ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılan ilaç klomifen sitrattır. Klomifenin anti-estrojen etkileri, overlerde folikül gelişimini uyaran gonadtropinin hipofizden salınımını indükler. Östadiol seviyelerini artırmasına rağmen, normal adet döngüsünü taklit edemediğinden uterus hacminde artış, endometriumda gebelik oluşması için gereken kalınlık artışı olmadığından gebelik oranları düşüktür (56).

Klomifen sitrat (CC) siklusun 5. gününde başlayarak 5 gün boyunca 50 mg/gün şeklinde uygulanır, ovulasyon gerçekleşmezse 100 mg/gün olarak doz artırılabilmektedir. Ovulasyon gerçekleşirse 4-6 siklus boyunca aynı doz uygulanabilir. Klomifen ile ovulasyon oranı ise %80, kümülatif gebelik oranı %30-40 olarak bulunmuştur (58).

Aromataz İnhibitörler (AI)

Klomifene göre daha yüksek oranda gebelik sağlar (59). Letrozol aromatazı bloke ederek estradiolün serum konsantrasyonlarını azaltır ve hipofizden gonadotropin salınımını uyarır (60). Siklusun 3-7. günleri arasında, günlük 2,5 mg dozunda başlanıp ovulasyon gerçekleşirse aynı doz ile bir siklus daha uygulanması önerilmektedir. Ovulasyon gerçekleşmezse doz 5 mg/gün olarak değiştirilebilmektedir (max. doz: 7,5

mg). Letrozolün klomifene göre avantajları; multiple gebelik riskinin daha az olması, daha kısa yarı ömüre sahip olması ile teratojeniteyi azaltması, endometriyum üzerinde direkt antiöstrojenik etkisinin olmamasıdır (59).

Gonadotropin Tedavisi

Gonadotropinlerle, klomifen tedavisi veya insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla yapılan tedavide başarılı sonuç elde edilemeyen WHO'ya göre sınıf 2 ve sınıf 1' de bulunan hastalarda kullanılır.

Standart gonadotropin tedavisinde FSH başlangıç dozu 150 IU/gündür. Normal ovulatuar siklusu taklit eden rejimde yüksek doz, yüksek doz azaltmalı protokolü olup 150 IU/gün şeklinde başlanıp >10 mm dominant folikül gelişimi görüldükten sonra 3 gün boyunca 112,5 IU/gün uygulandıktan sonrasında ise 75 IU/gün doza düşürülmesine dayanmaktadır. Ovaryan yanıtın değerlendirilmesi 2-3 günde bir bakılan TVUSG ile en az bir matür folikülün (15-18 mm) görülmesi ve/veya her folikül için serum estradiol konsantrasyonun 200 pg/mL olması şeklinde değerlendirilmekte ve bu durumda 5000- 10000 IU insan koryonik gonadotropin (hCG) ovulasyonu tetiklemek için uygulanmaktadır (61).

2.1.5.2. Yardımcı üreme teknikleri

Laboratuvar ortamında üreme amaçlı olarak oositler, spermler veya embriyolar üzerinde gerçekleştirilen tüm uygulamalardır (62).

2.1.5.2.1. İntrauterin inseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon, fertilizasyon şansını arttırmak amacıyla ovülasyona yakın dönemde hareketli sperm sayısını arttırmak için çeşitli işlemler uygulanmış spermin uterin kaviteye yerleştirilmesidir. IUI tedavisi için tubalardan birinin açık olması, sperm sayısının yeterli olması ve enfeksiyon varlığının olmaması gerekir (63).

2.1.5.2.2. In vitro fertilizasyon (IVF)

IVF, kontrollü ovaryan stimülasyonu sağlamak amacıyla ekzojen gonadotropin uygulanması ile oluşan oositlerin, USG eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilize edilmesi ardından vajinal yoldan endometrial kaviteye transfer edilmesi işlemidir. IVF endikasyonları; tubal faktör, azalmış over rezervi, düşük sperm sayısı veya sperm olmaması (TESE gerektiren azospermi), ileri yaş, endometriozis, IUI tedavisine yanıt vermeyen açıklanamayan infertilitedir (64). Tedavide birçok indüksiyon modeli mevcuttur.

GnRH agonist (long) protokol: İki aşamadan oluşur: İlk olarak, hipofiz bezi baskılanarak LH salınımı azaltılır, böylece over stimülasyonu siklusunda oosit toplanmadan önce prematür LH artışı engellenmiş olur. GnRH agonisti ile hipofiz down regülasyonu sağlandıktan sonra ovaryan stimülasyon gerçekleştirilir. Ovaryan stimülasyon başlamadan en az 10 gün önce başlanır ve stimülasyon süresince hCG uygulanana kadar devam eder. Östriol düzeyi 30 pg/mL'ye ulaştığında, down regülasyonun gerçekleştiği doğrulanmış olur. Ovaryan stimülasyon için insan menopozal gonadotropin (hMG), FSH veya her ikisi birlikte 150-450 IU/gün dozunda subkutan şekilde uygulanır. Ovaryan yanıtın iyi olacağı öngörülen hastalarda dozun daha düşük tutulması gerekebilir (65).

GnRH agonist flare (kısa) protokol: Ovaryan stimülasyon cevabının zayıf olduğu hastalarda hipofiz yanıtının artırılması hedeflenir. Bu süreç, sonrasında gonadotropin-gonadal aksın down regülasyonu ile devam eder. Bu rejimde, genellikle leuprolid 40 mcg, siklusun 2. gününde veya son oral kontraseptif uygulamadan 3-5 gün sonra başlanarak günde iki kez uygulanmakta ve genellikle 450 IU FSH veya hMG ile kombin edilmektedir. Eğer yalnızca FSH ile indüksiyon uygulanıyorsa, önde gelen folikül 14 mm boyutuna ulaştığında, LH desteği sağlamak amacıyla düşük doz hCG tedaviye eklenebilir (65).

GnRH antagonist protokol: Temel prensip oluşacak LH piklerini önlemektir (66). Düşük ovaryan yanıt öngörülen hastalarda, oral ovulasyon indüksiyon ajanları ile kullanılabilir. GnRH antagonistleri, sabit (fixed) veya esnek (flexible) protokol biçiminde uygulanabilmektedir. Esnek protokolde, öncü folikülün çapı yaklaşık 14 mm'ye ulaştığında GnRH antagonisti tedavisine başlanır. Sabit protokolde ise

genellikle siklusun 6. günü itibarıyla GnRH antagonistleri uygulanmaya başlanır ve hCG uygulamasına kadar bu tedavi sürdürülür. GnRH antagonistlerinin kullanılması, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme riskini önemli ölçüde azaltmıştır (62). Agonist protokole karşı gebelik başarısı açısından belirgin fark gözlenmemiş olması ve daha maliyetli olmasına karşın uygulanan enjeksiyon sayısının az olması protokolün avantajıdır (66).

Ovulasyon tetiklenmesi: İdeal oosit elde etme sürecinde, ovulasyonun tetiklenmesi için foliküler çapın ortalama 16-18 mm olması veya dominant folikül başına serum östriol seviyesinin 200 pg/mL'ye ulaşması gerekmektedir. Bu amaç doğrultusunda, hCG ve/veya GnRH agonistleri kullanılmaktadır. hCG, GnRH agonist protokolü uygulananlarda, GnRH agonistlerine yanıt veremeyecek hastalarda (hipotalamik amenore), OHSS riski düşük olanlarda ve taze embriyo transferi olacak olan hastalarda önerilmektedir (65). GnRH agonistleri ise artmış OHSS riski olan, GnRH antagonist protokolleri uygulanan hastalarda OHSS riskini azalttığı için kullanılmaktadır. hCG ovarian VEGF miktarını arttırarak, vasküler geçirgenliği arttırır ve OHSS patofizyolojisinin gelişmesine neden olur. Bundan dolayı, GnRH antagonist protokollerinde ovulasyon tetiklenmesi için hCG yerine GnRH agonistlerinin uygulanması OHSS riskini azaltmaya yardımcı olur (67).

Oosit toplanması ve IVF: hCG uygulamasından 34-36 saat sonra OPU (oocyte pick-up, oosit toplama) işlemi uygulanır. TVUSG eşliğinde lateral forniks hizasından iğne ile girilir. Oositler folikül sıvısı ile aspire edilir. En sık izlenen komplikasyon ise iğnenin giriş noktalarında olan kanamadır. Mesane, barsak, damar yaralanmaları ise daha nadir izlenen komplikasyonlardır. Oositler toplandıktan sonra spermatozoalar ile labaratuvar ortamında birleştirilir. Taze embriyo transferinden sonra 200 mg mikronize progesteron desteği intravajinal yolla uygulanmalıdır, donmuş embriyo transferinden sonra östrojen progesteron tedavisine devam edilmelidir. Serum hCG testi, oosit toplama işleminden en az 12 gün sonra yapılmalıdır (65).

Ürik asit: Ürik asit (ÜA), nükleer içeriğin yıkımı sonucu ortaya çıkan adenozin ve guanozin nükleotidlerinin yan, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Fizyolojik pH'de zayıf özellikte bir organik asit olan ürik asit, sinoviyal sıvı ve serumda,

iyonlaşmış hali, olan ürat anyonu şeklinde bulunmaktadır (4). Endojen ve ekzojen kaynaklı olabilen ürik asit için temel endojen kaynaklar başta karaciğer olmak üzere kas, böbrek, damar endoteli ve ince bağırsaklardır. Ekzojen kaynaklar ise genellikle hayvansal besinler ve fruktozdur (68). Serumdaki ürik asidin normal düzeyleri cinsiyete göre değişmekte olup kadınlarda 2,5-5,8 mg/dl; erkeklerde ise 3,5-7,0 mg/dl değerler arasında kabul edilmektedir. İki cinsiyet arasındaki bu fark östrojen ve türevlerinin ürikozürik etkisiyle ilişkilendirilmektedir (5). Serum ürik asit seviyesi, vücuttaki oksidatif stres ve enflamasyonun önemli bir belirteci olduğu bildirilmiştir (6). Oksidatif stres, oosit yaşlanmasına ve anormal foliküler atrezi, anormal mayoz bölünme, azalmış fertilite oranı, üreme sistemi hastalıkları gibi üreme patolojilerine yol açabilir (7). Enflamasyon, ovulasyon sürecinde tol oynayabilir ve yumurtalık foliküllerinde önemli bir rol üstlenir (8). Önceki çalışmalar, ürik asidin oksidatif stresin hâkim olduğu çeşitli patolojik süreçlerde rol oynayabileceğini ve proinflamatuar bir faktör olarak sistemik enflamasyona yol açarak kadın infertilitesinin ilgili süreçlerini etkileyebileceğini göstermiştir (69). Ancak serum ÜA düzeyleri ile kadın infertilitesi arasındaki ilişki nadiren bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma, 1 Mayıs 2025–1 Ağustos 2025 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İnfertilite Bölümü'nde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

IVF Bölümü'nde infertilite nedeniyle başvuran düşük over rezervi tanısı alan ve infertilite tedavisi planlanan 50 hasta ve kadın doğum polikliniğine başvuran sağlıklı fertil 50 hastada etik kurul ve ilgili kurumların izinleri doğrultusunda prospektif olarak incelenmesi yoluyla gerçekleştirildi.

3.3. ÇALIŞMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışmamız prospektif bir çalışmadır. Araştırma kapsamı dahilinde Mayıs 2025-Ağustos 2025 tarihlerinde T.C. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Bölümü'ne çocuk istemi ile başvuran düşük over rezervi tanısı alan bu nedenle IVF tedavisi planlanan 50 hasta ve Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran sağlıklı fertil 50 hasta olmak üzere toplam 100 hastaya rutin jinekolojik muayene ve over rezerv testleri yapılmıştır. DOR tanısı Bologna kriterlerine göre tanımlanmıştır. Bu 100 hastada serum ürik asit seviyelerine bakılmıştır.

Hastalara ait yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite ve abortus sayıları, kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü ve sigara kullanımı bilgileri hasta görüşmeleri yoluyla elde edilmiştir. Folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), anti-Müllerian hormon (AMH), tiroid stimülan hormon (TSH), prolaktin (PRL) ve östradiol (E2) düzeyleri hastane bilgi sisteminden kaydedilmiştir. Antral folikül sayısı ise jinekolojik muayene ve ultrasonografik değerlendirme sonucunda belirlenmiştir. Düşük over rezervi tanılı infertil hastalar ile sağlıklı fertil bireyler arasında serum ürik asit düzeyleri karşılaştırılmıştır.

3.4. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya 20–40 yaş aralığındaki kadınlar dahil edilmiş olup, olgular iki grupta incelenmiştir:

a) Düşük over rezervli infertil hastalar:

Düşük over rezervi tanısı Bologna kriterlerine göre konulmuş olup, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı tanı için yeterli kabul edilmiştir:

- İleri anne yaşı (≥40 yaş) veya düşük over rezervi açısından risk faktörlerinin bulunması
- Önceki kontrollü overyan stimülasyon siklusunda ≤3 oosit elde edilmiş olması
- Over rezerv testlerinde anormallik saptanması [antral folikül sayısı (AFC) <5–7 veya anti-Müllerian hormon (AMH) <0,5–1,1 ng/mL]

b) Kontrol grubu:

Kontrol grubunu daha önce gebelik elde etmiş ve infertilite öyküsü bulunmayan sağlıklı fertil kadınlar oluşturmuştur.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Aşağıdaki özelliklere sahip bireyler çalışma dışı bırakılmıştır:

- 20–40 yaş aralığı dışında olanlar
- Vücut kitle indeksi (VKİ) ≤18,5 kg/m² veya ≥30 kg/m² olanlar
- Hipertansiyon, diyabet, insülin direnci veya gut hastalığı bulunanlar
- Otoimmün hastalığı olanlar
- Endometriozis tanısı bulunanlar
- Daha önce over cerrahisi geçirmiş olanlar
- Tiroid hastalığı bulunanlar
- Polikistik over sendromu (PCOS) tanısı olanlar

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışma kriterlerini karşılayan ve düşük over rezervi (DOR) tanısı alarak IVF tedavisi planlanan 50 hasta ile sağlıklı fertil 50 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların jinekolojik muayene bulguları ve over rezerv test sonuçları değerlendirildikten sonra serum ürik asit düzeyleri analiz edilmiştir. Yirmi yaş altı ve kırk yaş üstü bireyler ile vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5 kg/m²'nin altında veya 30 kg/m²'nin üzerinde olanlar; ayrıca hipertansiyon, diyabet, insülin direnci, gut hastalığı, otoimmün hastalık, endometriozis, geçirilmiş over cerrahisi, tiroid hastalığı ve polikistik over sendromu (PCOS) öyküsü bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm katılımcılara ait serum ürik asit düzeyleri T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği laboratuvarında analiz edilmiştir.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre yaş, VKİ, sigara paket/yıl, AMH, FSH, LH, Estradiol, Prolaktin, TSH, Sağ AF, Sol AF değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, Ürik Asit değerinin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi kullanıldı.

Hasta olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı olarak verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY:

IBM Corp.) ve MS-Excel 2024 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/04/2025 tarih ve 2025-07-03 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 31,6±3,06 yıl, hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması 32,42±2,3 yıldır. Hasta-Kontrol gruplamasına göre bireylerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (z=-1,229, p=0,219). Buna karşın, Hasta-Kontrol gruplamasına göre bireylerin VKİ değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (z=-7,402, p<0,001). Hasta grubundaki bireylerin VKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktür. Hasta-Kontrol gruplamasına göre operasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi 2$=5,316, p=0,021). Kontrol grubundaki bireylerin %22,0'si (n=11), hasta grubundaki bireylerin %6,0'sı (n=3) operasyon geçirmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre bireylerin gravida ve parite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin gravida ve parite medyan değerleri 0,0 iken, kontrol grubundaki bireylerde maksimum gravida ve parite 4,0 iken, hasta grubunda ise 3,0 olduğu belirlenmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre ek hastalık, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, sigara paket/yıl ve abort açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Bireylerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Kontrol (n=50)	Hasta (n=50)	Test İstatistiği	
				z; χ^2	p
Yaş (yıl)	Ort±SS	31,6±3,6	32,42±2,3	z=-1,229	0,219
	Medyan (Min-Max)	32,0 (29-35)	33 (32-34)		
VKİ (kg/m^2)	Ort±SS	21,71±1,66	19,96±0,64	z=-6,446	**<0,001**
	Medyan (Min-Max)	21,3 (20,4-22,8)	19,9 (19,5-20,3)		
Ek Hastalık, n (%)					
	Yok	50 (100,0)	48 (96,0)	-	0,247*
	Var	0 (0,0)	2 (4,0)		
İlaç Kullanımı					
	Yok	50 (100,0)	47 (94,0)	-	0,121*
	Var	0 (0,0)	3 (6,0)		
Operasyon Geçmişi					
	Yok	39 (78,0)	47 (94,0)	$\chi 2$=5,316	**0,021**
	Var	11 (22,0)	3 (6,0)		
Sigara Kullanımı					
	Yok	36 (72,0)	34 (68,0)	$\chi 2$=0,190	0,663
	Var	14 (28,0)	16 (32,0)		
Sigara Paket/Yıl	Ort±SS	1,03±2,13	1,88±4,32	z=0,591	0,554
	Medyan (Min-Max)	0,0 (0-10)	0,0 (0-20)		
Gravida	Medyan (Min-Max)	0,0 (0-4)	0,0 (0-3)	z=2,284	**0,022**
Parite	Medyan (Min-Max)	0,0 (0-4)	0,0 (0-3)	z=2,600	**0,009**
Abort	Medyan (Min-Max)	0,0 (0-2)	0,0 (0-2)	z=0,001	0,999

χ^2:Ki kare Testi, z:Mann Whitney U Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre bireylerin AMH, FSH ve ÜA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerin FSH ve ÜA ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek iken, AMH ortalaması ise daha düşüktür. Hasta-Kontrol gruplamasına göre bireylerin LH ve TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Laboratuvar Değerleri Karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	**Hasta (n=50)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**z; t**	**p**
AMH (µg/L)	2,84±1,03 2,99 (1,05-4,0)	0,48±0,36 0,44 (0,02-1,19)	z=8,536	**<0,001**
FSH (U/L)	5,65±1,54 5,55 (2,30-9,89)	8,66±5,61 8,75 (1,73-43,0)	z=5,017	**<0,001**
LH (U/L)	6,77±8,09 5,10 (2,09-58,3)	7,28±4,86 6,25 (0,72-22,0)	z=1,755	0,079
TSH (mIU/L)	2,04±1,01 1,80 (0,48-4,6)	2,02±1,26 1,86 (0,48-8,0)	z=0,310	0,756
Ürik Asit (mg/dl)	3,97±0,65 3,95 (2,6-5,5)	5,07±1,17 5,4 (2,4-7,2)	t=5,814	**<0,001**

z: Mann Whitney U Testi, t: Bağımsız Örneklem T Testi

Estradiol, Sağ AF ve Sol AF değerleri arasında hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hasta grubundaki bireylerde, Estradiol değeri ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir. Buna karşın, Sağ AF ve Sol AF ortalaması ise daha düşüktür (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta-Kontrol Gruplamasına Göre Hormonal Değerler Karşılaştırılması

	Kontrol (n=50)	**Hasta (n=50)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**z; t**	**p**
Estradiol (ng/L)	58,40±51,68	129,80±205,66	z=2,055	**0,040**
	42,60 (17,4-270,0)	58,35 (15-1181)		
Prolaktin (µg/L)	14,08±5,94	14,99±8,03	z=0,038	0,970
	13,75 (3,6-27,0)	12,70 (5,7-40,0)		
Sağ AF	6,84±1,02	1,93±0,79	z=8,281	**<0,001**
	7,0 (5-9)	2,0 (1-3)		
Sol AF	7,44±1,43	1,74±0,76	z=8,387	**<0,001**
	7,5 (5-9)	2,0 (1-3)		

z: Mann Whitney U Testi

Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Hasta olma durumunu etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Modele klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen ve tek değişkenli analizde p<0,10 bulunan değişkenler dahil edilmiştir. AMH değişkeninin modele eklenmesi diğer değişkenlerin anlamlılığını ortadan kaldırmış olup, bunun AMH ile diğer over rezervi göstergeleri arasındaki olası kolinearite ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Bu nedenle çok değişkenli analiz AMH dışındaki değişkenler kullanılarak yapılmıştır. Hasta olma riski FSH bir birim arttığında 1,570 kat (%95 GA:1,165-2,115) ve ÜA bir birim arttığında 2,683 kat (%95 GA:1,330-5,413) artmaktadır. VKİ bir birim azaldığında ise hastalık riski 4,83 kat (1/0,207) artmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinde Hasta Olma ile İlişkili Potansiyel Risk Faktörleri

	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	p	**OR (%95 GA)**	**p**	**OR (%95 GA)**
Yaş	0,135	1,121 (0,965-1,301)		
BMI	**<0,001**	0,155 (0,071-0,338)	**0,001**	0,207 (0,080-0,535)
Sigara kullanımı (var)	0,663	1,210 (0,514-2,851)		
Sigara Paket/Yıl	0,234	1,080 (0,951-1,226)		
AMH	**0,029**	0,001 (0,001-0,159)		
FSH	**<0,001**	1,679 (1,330-2,119)	**0,003**	1,570 (1,165-2,115)
LH	0,701	1,012 (0,952-1,076)		
Estradiol	**0,043**	1,006 (1,001-1,012)	0,089	1,010 (0,999-1,021)
Prolaktin	0,517	1,019 (0,963-1,078)		
TSH	0,942	0,987 (0,698-1,396)		
Ürik Asit	**<0,001**	3,396 (1,985-5,809)	**0,006**	2,683 (1,330-5,413)
Sağ AF	0,993	0,001 (0,001-)		
Sol AF	0,992	0,001 (0,001-)		

OR:Odds Ratio,

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, düşük over rezervli infertil hastalar ile sağlıklı fertil hastalar arasında demografik, klinik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılmış ve özellikle serum ürik asit düzeylerinin over rezervi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, düşük over rezervli hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla farklılık gösterebileceğini ortaya koymuştur.

Luo ve arkadaşlarının 2013-2018 yılları arasında yaptıkları çalışmada 2884 kadın değerlendirilmiş ve serum ürik asit ile infertilite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Araştırma sonucunda, yüksek serum ürik asit düzeyinin infertilite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ürik asit düzeyi arttıkça infertilite olasılığının da artığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu ilişkiye oksidatif stres ve inflamasyon süreçleri ile açıklamaktadır (79). Çalışmamızda ise düşük over rezervine sahip infertil hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, Luo ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermekte olup serum ürik asit düzeylerinin kadın üreme fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda özellikle düşük over rezervine sahip hastaların değerlendirilmiş olması, ürik asit düzeylerinin over rezervi ile olan olası ilişkisini ortaya koyması açısından literatüre katkı sağlayabilecek niteliktedir.

Luo ve arkadaşlarının aynı çalışmasında, yüksek serum ürik asit düzeyi ile infertilite arasındaki bu ilişkinin vücut kitle indeksine göre değişebileceği gösterilmiştir. Özellikle VKİ<25 kg/m² olan kadınlarda yüksek serum ürik asit düzeylerinin infertilite riskinde artış ile ilişkili olduğu, ancak VKİ ≥25 kg/m² olan kadınlarda bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular serum ürik asit düzeyleri ile üreme fonksiyonları arasındaki ilişkinin metabolik faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir (79). Çalışmamızda da düşük over rezervine sahip hastalarda VKİ değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum, Luo ve arkadaşlarının bulguları ile değerlendirildiğinde, düşük VKİ değerlerine sahip kadınlarda serum ürik asit düzeylerinin üreme fonksiyonları ile daha belirgin bir ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Wang ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan retrospektif gözlemsel çalışmasında infertilite tedavisi gören 8257 kadın hasta incelenmiş ve serum ürik asit düzeyleri ile over rezervi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada serum ürik asit düzeylerinin AMH ve antral folikül sayısı ile pozitif ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca serum ürik asit düzeyindeki artışın bazı hasta gruplarında zayıf over yanıtı riskini etkileyebileceği belirtilmiştir. Araştırmacılar, bu bulguların ürik asit ile over rezervi arasındaki ilişkinin karmaşık olabileceğini düşündürdüğünü ifade etmişlerdir (80). Çalışmamızda ise düşük over rezervine sahip hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, ürik asit düzeylerinin over fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini desteklemekle birlikte bu ilişkinin farklı hasta popülasyonlarında değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Hong ve arkadaşları tarafından 2013–2020 yılları arasında gerçekleştirilen bir çalışmada, toplam 2197 kadın incelenmiş olup, bu hastaların 295'inin infertilite tedavisi aldığı bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 34, 33 yıl olarak saptanmış ve infertilite grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, serum ürik asit düzeyleri ile ovulatuar disfonksiyon ve infertilite arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu bildirmiştir. Ayrıca yüksek ürik asit düzeylerinin oksidatif stres ve inflamatuar süreçler aracılığıyla oosit gelişimini olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (81).

Benzer şekilde, Liang ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada serum ürik asit düzeyleri ile kadın infertilitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Bu çalışmada 2013–2020 yılları arasında 18–49 yaş aralığındaki toplam 5872 kadın incelenmiş ve katılımcıların serum ürik asit düzeyleri ile üreme durumları analiz edilmiştir. Çalışmada 649 kadında (%11,1) infertilite saptanmış olup, infertil kadınlarda ortalama serum ürik asit düzeylerinin fertil kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4,7 mg/dL'ye karşı 4,5 mg/dL). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde serum ürik asit düzeylerindeki artışın infertilite olasılığı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş ve özellikle en yüksek ürik asit düzeyine sahip grupta infertilite riskinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (aOR=1,59; p=0,002). Ayrıca serum ürik asit düzeyleri ile infertilite arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu bildirilmiştir

(82). Bu her iki çalışmadaki bulgular, çalışmamızda düşük over rezervine sahip hastalarda serum ürik asit düzeylerinin daha yüksek bulunması ile uyumlu görünmektedir.

Ayrıca Luo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum ürik asit ile infertilite arasındaki ilişkinin yaşa göre değişebileceğini göstermiştir. Yüksek serum ürik asit düzeylerinin özellikle 30 yaşından büyük kadınlarda infertilite riskinde artış ile ilişkili olduğunu, ancak 30 yaşından küçük kadınlarda bu ilişkinin anlamlı olmadığını bildirmiştir. Bu bulgular yaşın, serum ürik asit düzeyleri ile üreme fonksiyonları arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (79). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Over rezervini etkileyen en önemli faktörlerden biri yaş olduğundan, çalışmamızda gruplar arasında yaş dağılımının benzer olması çalışmanın metodolojik açıdan önemli bir avantajı olarak değerlendirilebilir. Bu durum elde edilen sonuçların yaş faktöründen bağımsız olarak yorumlanabilmesine olanak sağlamaktadır.

Li Li ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada vücut kitle indeksinin infertil kadınlarda over rezervi ve yardımcı üreme teknolojileri sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada anti-Müllerian hormon (AMH) düzeylerinin normal kilolu kadınlara kıyasla fazla kilolu ve obez gruplarda anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular vücut kitle indeksinin ovaryan rezerv ve oosit kalitesi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ise düşük over rezervine sahip hastalarda VKİ değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. VKİ azalmasının hasta olma riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. VKİ'nin üreme fonksiyonları ve hormonal denge üzerinde etkili olabileceği bilinmekle birlikte, düşük over rezervi ile VKİ arasındaki ilişki literatürde farklı sonuçlarla bildirilmektedir (83). Çalışmamızda VKİ değerindeki azalmanın hasta olma riskinde artış ile ilişkili bulunması, metabolik faktörlerin over rezervi üzerindeki olası etkisini düşündürmektedir.

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde hasta grubunda serum AMH düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük, FSH düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular düşük over rezervinin

değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan over rezervi belirteçleri ile uyumlu olup literatürde bildirilen bilgilerle paralellik göstermektedir (32,33,35). Bununla birlikte antral folikül sayısının her iki over için de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu görülmüştür. Antral folikül sayısındaki azalma, over rezervindeki düşüşün önemli ultrasonografik göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (37). Buna karşın LH ve TSH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olması, bu hormonların çalışmamızdaki popülasyonda over rezervi ile doğrudan ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın temel bulgusu olan serum ürik asit düzeyleri düşük over rezervli infertil hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ürik asit organizmada önemli antioksidan moleküllerden biri olarak bilinmekle birlikte yüksek konsantrasyonlarda oksidatif stres ve inflamatuar süreçlerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Oksidatif stresin over dokusunda hücresel hasara yol açarak foliküler atreziyi artırabileceği, oosit kalitesini olumsuz etkileyebileceği ve bu mekanizmalar aracılığıyla over rezervinde azalmaya katkıda bulunabileceği bilinmektedir (7,70,73,74). Bu nedenle çalışmamızda saptanan yüksek ürik asit düzeylerinin over fonksiyonundaki azalma ile ilişkili olabileceği ve oksidatif stres ile inflamatuar mekanizmalar aracılığıyla over rezervini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Lojistik regresyon analizinde hasta olma durumunu etkileyen bağımsız faktörler incelendiğinde FSH ve serum ürik asit düzeylerinin anlamlı risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. FSH düzeyindeki her bir birimlik artışın hasta olma riskini artırdığı görülürken, serum ürik asit düzeyindeki artışın da düşük over rezervi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca VKİ değerindeki azalma da hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular düşük over rezervinin yalnızca hormonal parametrelerle değil aynı zamanda metabolik ve oksidatif süreçlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle serum ürik asit düzeyinin bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmesi, bu parametrenin düşük over rezervinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Serum ürik asit ile kadın infertilitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır. Bazı araştırmalarda estradiol ve testosteron gibi üreme hormonlarının serum ürik asit düzeylerini etkileyebileceği bildirilmiş olmakla birlikte ürik asidin üreme hormonları üzerindeki etkisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (71,72). Bununla birlikte yüksek serum ürik asit düzeylerinin anovulatuar bozukluk olasılığının artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünlerinden biri olup pürin türevlerinin oosit maturasyonunu olumsuz etkileyebileceği belirtilmiştir (73). Ayrıca yüksek ürik asit düzeylerinin oksidatif stres, anormal lipid metabolizması ve sistemik inflamatuar süreçleri tetikleyerek kadın üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ifade edilmektedir (70). Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda artmış serum ürik asit düzeylerinin polikistik over sendromu ile ilişkili metabolik bozuklukları ağırlaştırabileceği ve hiperandrojenizm riskini artırabileceği bildirilmiştir (75,76). Artmış androjen düzeylerinin foliküler atreziyi artırarak ovulasyon bozukluklarına yol açabileceği bilinmektedir (77). Ayrıca yüksek ürik asit düzeylerinin inflamatuar yanıtı tetikleyerek üretilen interlökin-1β aracılığıyla ovulasyon süreçlerini ve endometrial fonksiyonları etkileyebileceği, bunun da embriyo implantasyonunu olumsuz yönde etkileyerek infertiliteye katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (78).

Bu çalışma da hasta ve kontrol grupları arasında yaş dağılımının benzer olması çalışmanın güçlü yönlerindendir. Bu durum over rezervi üzerinde önemli bir etkisi bulunan yaş faktörünün çalışmanın sonuçlarını etkileme olasılığını azaltmıştır. Ayrıca düşük over rezervine sahip infertil hastalar ile fertil kontrol grubunun karşılaştırılması, serum ürik asit düzeylerinin over rezervi ile ilişkisini daha net ortaya koyabilme açısından önemli bir avantaj sağlamıştır. Bunun yanı sıra çalışmada AMH, FSH, estradiol ve antral folikül sayısı gibi over rezervinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan hormonal ve ultrasonografik parametrelerin birlikte incelenmiş olması elde edilen bulguların klinik açıdan daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Lojistik regresyon analizi kullanılarak serum ürik asit düzeylerinin düşük over rezervi açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması da çalışmanın güçlü yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın tek merkezde gerçekleştirilmiş olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı

olması elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca çalışmanın kesitsel ve gözlemsel bir tasarıma sahip olması serum ürik asit düzeyleri ile düşük over rezervi arasındaki ilişkinin nedensel bir ilişki olup olmadığının kesin olarak ortaya konulmasına olanak sağlamamaktadır. Bunun yanı sıra oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili biyokimyasal belirteçlerin çalışmada değerlendirilmemiş olması, serum ürik asit düzeylerinin over rezervi üzerindeki etkisini açıklayabilecek olası mekanizmaların daha ayrıntılı incelenmesini sınırlandırmış olabilir. Gelecekte daha geniş örneklem grupları ile yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmaların, serum ürik asit düzeyleri ile over rezervi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular serum ürik asit düzeylerinin düşük over rezervi ile ilişkili olabileceğini göstermekte ve bu parametrenin over rezervinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyokimyasal belirteç olarak klinik açıdan değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada düşük over rezervine sahip infertil hastalar ile sağlıklı fertil hastalar arasında demografik, klinik ve biyokimyasal parametreler karşılaştırılmış ve özellikle serum ürik asit düzeylerinin over rezervi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular düşük over rezervine sahip hastalarda serum ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca serum FSH düzeylerindeki artış ve VKİ değerindeki azalma da düşük over rezervi ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda düşük over rezervine sahip hastalarda AMH düzeylerinin daha düşük, FSH ve estradiol düzeylerinin ise daha yüksek olduğu ve antral folikül sayısının azaldığı saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde serum ürik asit düzeyleri ve FSH değerlerinin düşük over rezervi açısından bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte bu ilişkinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi ve klinik kullanımının değerlendirilebilmesi için daha geniş örneklem grupları ile gerçekleştirilecek çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kurinczuk JJ. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. Hum Reprod. 2009 Dec;24(12):3096-107. doi: 10.1093/humrep/dep287. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19684046.
2. Hugues, E., et al., Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhea. Cochrane Database Syst Rev, 2000. 2.
3. Jamil M, Debbarh H, Aboulmaouahib S, Aniq Filali O, Mounaji K, Zarqaoui M, vd. Reactive oxygen species in reproduction: harmful, essential or both? Zygote Camb Engl. Ağustos 2020;28(4):255-69.
4. Price CP, James DR. Analytical reviews in clinical biochemistry: the measurement of urate. Annals of clinical biochemistry. 1988;25 (Pt 5):484-98.
5. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. British medical journal. 1973 ve [PubMed], 1:449–451. [PMC free article].
6. Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: does uric acid have a definitive role? Eur J Intern Med. 2022; 103:4–12
7. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. J Cell Physiol. 2021; 236:7966–83.
8. Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Baee M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. J Cell Physiol. 2021; 236:824–38.
9. Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed). Br Med J (Clin Res Ed); 1985;291(6510):1693-7. DOI: 10.1136/BMJ.291.6510.1693
10. Sun H, Gong T, Jiang Y, Zhang S, Zhao Y, Wu Q. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. Aging (Albany NY). 2019 Dec 2; 11:10952-10991. https://doi.org/10.18632/aging.102497
11. Scott Jr, R.T. and G.E. Hofmann, Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertility and sterility, 1995. 63(1): p. 1-11.
12. Durlinger, A., J. Visser, and A. Themmen, Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. Reproduction, 2002.
13. Bosch E, Alviggi C, Lispi M, Conforti A, Hanyaloglu AC, Chuderland D, vd. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. Hum Reprod Oxf Engl. 01 Nisan 2021;36(6):1469-80.
14. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 08 Haziran 2019; 3:100060.
15. Pritts, E.A., Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. Obstetrical & gynecological survey, 2001. 56(8): p. 483-491

16. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, vd. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. Psychopharmacol Bull. 16 Mart 2021;51(2):131-48.
17. Fishel, S., et al., Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? Human Reproduction, 2000. 15(6): p. 1278-1283.
18. Palagiano A, Cozzolino M, Ubaldi FM, Palagiano C, Coccia ME. Effects of Hydrosalpinx on Endometrial Implantation Failures: Evaluating Salpingectomy in Women Undergoing in vitro fertilization. Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet. Nisan 2021;43(4):304-10
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. Fertil Steril. 2017 Sep;108(3):416-425. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.034. PMID: 28865538.
20. Ismajovich, B., et al., Treatment of minimal and moderate intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). The Journal of reproductive medicine,
21. Steures, P., et al., Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. Fertility and sterility, 2007. 88(6): p. 1692-1696.
22. Clementini, E., et al., Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Human Reproduction, 2005. 20(2): p. 437-442.
23. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Aug;98(2):302-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.032. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22698637.
24. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2021;116(5):1255-65. DOI: 10.1016/j.fertnstert. 2021.08.038
25. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. J Pediatr [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 2];137(4):455–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035820/
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 Apr;103(4):e27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25681857.
27. World Health Organization. Manuale di laboratorio della WHO per l'esame del liquido seminale umano e dell'interazione tra spermatozoi e muço cervicale [Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction]. Ist Super Sanita. 2001;37(1): I-123.
28. World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. s.l.: Sexual and Reproductive Health and Research (SRH), 2021. ISBN: 978 92 4 0030787.
29. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2022;117(1):53-63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.007

30. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG. 2001;108(8):822-9. DOI:10.1111/j.1471-0528.2001.00194.x

31. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J (Clin Res Ed) [Internet]. 1984 [cited 2022 Dec 2];288(6410):7–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6418326/

32. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Giudice L, Gracia C, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Dec 2];103(3): e9–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585505/

33. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16891297.

34. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 1998 Jun;69(6):1010-4. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00080-6. PMID: 9627285.

35. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertil Steril [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Dec 3];99(7):1825–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23548941/

36. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril [Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 3];67(1):110–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8986693/

37. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle- 50stimulating hormone level. Fertil Steril. 2005 Feb;83(2):291-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.011. PMID: 15705365.

38. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. Fertil Steril. 2006 Oct;86(4):807-18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.033. Epub 2006 Sep 7. PMID: 16962116.

39. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol BWJ, Johnson N, et al. Tubal flushing for subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; DOI: 10.1002/14651858.CD003718.pub4

40. Swart P, Mol BWJ, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertil Steril. 1995;64(3):486-91. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57781-4

41. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, Jayaprakasan K, Khalaf Y. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update. 2015;21(2):262-74. DOI: 10.1093/humupd/dmu057

42. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. Int J Endocrinol. 2013; 2013:818912.

43. Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. Am J Obstet Gynecol 1971; 110:746.

44. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update. Hum Reprod Update; 2002;8(2):141-54. DOI: 10.1093/HUMUPD/8.2.141

45. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. 24 Fertil Steril. Fertil Steril; 2011;95(2):747-50. DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2010.10.011

46. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. Hum Reprod. Hum Reprod; 2004;19(4):893-8. DOI: 10.1093/HUMREP/DEH141

47. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. Fertil Steril; 1995;64(5):991-4. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57916-3

48. Parry JP, Koch CA. Ovarian Reserve Testing. Içinde: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, vd., editörler. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 08 Ağustos 2022]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279058/

49. Katz-Jaffe MG, Surrey ES, Minjarez DA, Gustofson RL, Stevens JM, Schoolcraft WB. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. Obstet Gynecol. Ocak 2013;121(1):71-7.

50. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016 May;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27008889.

51. Ferraretti, A., et al., ESHRE consensus on the definition of 'poor response'to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human reproduction, 2011. 26(7): p. 1616-1624.

52. Lehert, P., J.C. Schertz, and D. Ezcurra, Recombinant human follicle- stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human 179menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol, 2010.8: p. 112.

53. Haahr, T., et al., Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. 10: p. 614.

54. Zegers-Hochschild, F., et al., The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril, 2017. 108(3): p. 393-406.

55. Dancet EA, D'Hooghe TM, van der Veen F, Bossuyt P, Sermeus W, Mol BW, Repping S. "Patient-centered fertility treatment": what is required? Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):924-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.045. Epub 2014 Feb 4. Erratum in: Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1499. Fleur Dancet, Eline Anke [corrected to Dancet, Eline Anke]; d'Hooghe, Thomas Maria [corrected to D'Hooghe, Thomas Maria]. PMID: 24502889.

56. BECKMANN CRB, LING FW, BARZANSKY BM, HERBERT WNP, LAUBE DW, SMITH RP (2010). Infertility. Obstetrics and Gynecology. 6th Ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 38, s:337-346.

57. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 06 Temmuz 2021;326(1):65-76.

58. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2013 Sep;100(3):631-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.011. PMID: 23993665.

59. Warraich G, Vause TD. First reported case of sextuplets conceived via letrozole for ovulation induction. Fertil Steril. 2015 Feb;103(2):535-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.040. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25497467.

60. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, vd. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 10 Temmuz 2014;371(2):119-29.

61. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. Obstet Gynecol. 2018 Jun;131(6):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000002640. Erratum in: Obstet Gynecol. 2018 Sep;132(3):786. doi: 10.1097/AOG.0000000000002879. PMID: 29794680.

62. Jacqueline Ho, MD. (2022). In vitro fertilization: Overview of clinical issues and questions. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), UpToDate, March 28, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-overview-of-clinical-issues-andquestions?search=infertility%20treatmen&topicRef=5448&source=see_link#H1

63. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231-245.

64. Janet Choi, R.A.L., In Vitro Fertilization, in Comprehensive Gynecology, Elsevier, Editor. 2017.

65. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Hum Reprod. 2017 Sep 1;32(9):1786-1801. doi: 10.1093/humrep/dex234. PMID: 29117321; PMCID: PMC5850297.

66. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, vd. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. Reprod Health. 19 Ocak 2021;18(1):13.

67. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;2014(10):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4. PMID: 25358904; PMCID: PMC10767297.

68. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace VJIjoc. Regulation of uric acid metabolism and excretion. 2016; 213:8-14.

69. Liu YN, Luo H, Che X, Peng H, Li M, Liu KX. Uric acid metabolism in polycystic ovary syndrome. Clin Chim Acta. 2021; 517:74–80.

70. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive Biology and Endocrinology. 2005; 3:28.

71. Puig, J. G. et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: Evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2). Adv. Exp. Med. Biol. 195(Pt A), 317–323. (1986)

72. Yahyaoui, R. et al. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(6), 2230–2233. (2008).

73. Glantzounis, G. K., Tsimoyiannis, E. C., Kappas, A. M. & Galaris, D. A. Uric acid and oxidative stress. Curr. Pharm. Des. 11(32), 4145–4151. (2005)

74. Lanaspa, M. A. et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: Potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. J. Biol. Chem. 287(48), 40732–40744. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.399899 (2012)

75. Al-Jefout, M., Alnawaiseh, N. & Al-Qtaitat, A. Insulin resistance and obesity among infertile women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. Sci. Rep. 7(1), 5339. (2017).

76. Zhu, J. L., Chen, Z., Feng, W. J., Long, S. L. & Mo, Z. C. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. Clin. Chim. Acta 499, 142–148. (2019).

77. Qiao, C. C. et al. Relationship between serum uric acid level and sex hormone level in patients with polycystic ovary syndrome. Modern Med. 9, 5 (2019).

78. Yu, J., Berga, S. L., Zou, W. & Taylor, R. N. Interleukin-1β inhibits estrogen receptor-α, progesterone receptors A and B and biomarkers of human endometrial stromal cell differentiation: Implications for endometriosis. Mol. Hum. Reprod. 25(10), 625–637. (2019).

79. Luo, C., Cheng, H., He, X., Tan, X. ve Huang, X. (2023). Association between serum uric acid and female infertility: A cross-sectional study of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013–2018. BMC Women's Health, 23, 224. https://doi.org/10.1186/s12905-023-02386-

80. Wang, G., Yang, H., Jiang, X., Mao, W., Li, P., Lin, X., Li, Y., Ye, Z., Zhang, Y., Chen, W., Yuan, S., Zhao, Y., & Mu, L. (2024). Association of serum uric acid with women's ovarian reserve: Observational study and Mendelian randomization analyses. Fertility and Sterility, 122(1), 162–173. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.011

81. Hong, Xiang, Fangi Zhao, Wei Wang, Jingying Wu, Xiaoqi Zhu ve Bei Wang. "Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Infertility in Women Living in America." Scientific Reports 13 (2023): 7687

82. Liang J, Chen X, Huang J, Nie W, Yang Q, Huang Q, Deng K. Implications of serum uric acid for female infertility: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2020. BMC Women's Health. 2023; 23:103. doi:10.1186/s12905-023-02234-1.1985. 30(10): p. 769-772.

83. Li YL, Yan EQ, Zhao GN, Jin L, Ma BX. Effect of body mass index on ovarian reserve and ART outcomes in infertile women: a large retrospective study. J Ovarian Res. 2024; 17:195. doi:10.1186/s13048-024-01521-1.