T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

IVF ANTAGONİST SİKLUSTA HCG İLE OVULASYON TETİKLEME GÜNÜNDE BAKILAN SERUM ESTRODİOL, PROGESTERON, LUTEİNİZAN HORMON VE PROGESTERON/FOLİKÜL SAYISI ORANLARININ GEBELİK BAŞARISINA ETKİLERİ

Dr. MELİKENUR KOCA YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

IVF ANTAGONİST SİKLUSTA HCG İLE OVULASYON TETİKLEME GÜNÜNDE BAKILAN SERUM ESTRODİOL, PROGESTERON, LUTEİNİZAN HORMON VE PROGESTERON/FOLİKÜL SAYISI ORANLARININ GEBELİK BAŞARISINA ETKİLERİ

Dr. Melikenur KOCA YILMAZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Birtan Boran

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER..... .i
TEŞEKKÜR iii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ. vii
ÖZET. viii
ABSTRACT. x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1 İNFERTİLİTE TANIMI……...4
2.2 TEMEL İNFERTİLİTE TESTLERİ…….8
2.3 İNFERTİLİTE NEDENLERİ……...9
2.3.1 ANOVULASYON VE OVULATUAR DİSFONKSİYON ……....9
2.3.2 TUBO/PELVİK PERİTONEAL NEDENLER……..…11
2.3.3 UTERİN FAKTÖR……....13
2.3.4 ERKEK FAKTÖRÜNE BAĞLI İNFERTİLİTE ….……..…14
2.3.5 AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE …… ….…….…..17
2.4 OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ …..……....18
2.5 İNFERTİLİTE TEDAVİ SEÇENEKLERİ……..…21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI 29
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 29
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ 29
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ .. 30
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI 30
3.6. VERİLERİN ANALİZİ 30
3.7 ETİK KURUL İZNİ..... 31
4. BULGULAR 32

5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇLAR 52
7. KAYNAKLAR..... 55

TEŞEKKÜR

Akademik rehberliğiyle hem teorik hem pratik olarak gelişmemiz için çabalayan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği eğitim sorumlusu Doç Dr. Nil ATAKUL'a

Tıbbı deneyimi ile bizi donatmasının yanı sıra her zaman destekleyen, yol gösteren İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği klinik sorumlusu Op. Dr. Mehmet Murat ÇAKIR'a

Tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Birtan BORAN'a

Tez yazım sürecimde infertilite ile ilgili eşsiz bilgisi ve tecrübesiyle bana yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gülşah İLHAN'a

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan ve benim üzerimde emeği olan değerli uzmanlarıma

Zorlu asistanlık sürecinde dertlerimizi ve sevinçlerimizi paylaştığımız, sayelerinde sıkıntıların ve zorlukların hafiflediği, birlikte güzel günler geçirdiğimiz eş kıdemlerime

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma

Ekip olarak çalıştığımız değerli hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma

Hayatımın her anına değer katan, gösterdikleri sabır ve sınırsız sevgisiyle doğduğum günden beri destekleri sayesinde bugüne kadar ilerlememi sağlayan, sadece mesleğimi değil tüm insani değerlerimi sayelerinde elde ettiğim canım annem Aysel KOCA ve babam Çetin KOCA'ya

Her zaman yanımda olan, bazen bir gülüşüyle bazen bir güzel sözüyle bana moral veren, daha mutlu bir insan olmama yardımcı olan sevgili kardeşlerim Sait, Asım Eslem, Abdullah KOCA'ya

İlk tanıştığımız günden beri desteğini ve sevgisini hep hissettiğim, benimle sevinen, üzülen, dertlenen, yaşamımı huzurlu kılan, hayatımı güzelleştiren, hem manevi hem teknik desteğiyle hep yanımda olan biricik eşim Yusuf YILMAZ'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Melikenur KOCA YILMAZ
İstanbul, 2025

KISALTMALAR

AFC : Antral Follicle Count - Antral Folikül Sayısı

AMH : Anti-Müllerian Hormon

B-hCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin

BMI : Body Mass Index – Vücut kütle indeksi

CC : Klomifen Sitrat

DEJ : Dejenere Oosit

DOR : Azalmış Over Rezervi (Diminished Ovarian Reserve)

DSÖ-WHO : Dünya Sağlık Örgütü

E2 : Estradiol

ET : Embriyo Transferi

FKA. : Fetal Kalp Atımı

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

GV : Germinal Vezikül

HSG : Histerosalpingografi

ICM : Inner Cell Mass – İç hücre kütlesi

ICSI : İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IUI : İntra Uterin İnseminasyon

IVF : In Vitro Fertilizasyon

KOH : Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon

KT :Kemoterapi

LH : Luteinizan Hormon

M1 : Metafaz-1

M2 : Metafaz-2

OAT : OligoAstenoTeratospermi

OHSS : Ovaryan Hiper Stimülasyon Sendromu

OKS : Oral Kontraseptif

OPU : Oosit Pick-Up – Oosit Toplanması

P4 : Progesteron

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PID : Pelvik İnflamatuar Hastalık

PL : Prematür Luteinizasyon

RT :Radyoterapi

SİS : Salin İnfüzyon Sonohisterografi

TE : Trophectoderm - Trofektoderm

TESE : Testiküler Sperm Aspirasyonu

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik İstatistikler.. ……...……...32

Tablo 2. Laboratuvar Parametreleri……...…….33

Tablo 3. İnfertilite Nedenleri Oransal Dağılımları....……..…….…...33

Tablo 4. hCG Günü Bakılan E2, P4 ve LH Düzeylerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi……....….34

Tablo 5. hCG Günü Bakılan Folikül Sayısı ve P4/ Folikül Sayısı Düzeylerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi …..……...……....….35

Tablo 6. B-hCG Negatif ve B-hCG Pozitif grupta demografik veriler, klinik ve laboratuvar parametlerin kıyaslanması ……...……...…….36

Tablo 7 B-hCG Negatif ve B-hCG Pozitif grupta infertilite nedenlerinin sıklıklarının kıyaslanması……...……...……...……..……..37

Tablo 8 Progesteron:1(µg/L) göre stimülasyon özelliklerinin karşılaştırılması……..38

Tablo 9: Progesteron Seviyesine Göre B-hCG Durumu……..38

Tablo 10: Progesteron: 1,5 (µg/L) eşiğine göre stimülasyon özelliklerinin karşılaştırılması……...39

Tablo 11: Progesteron Seviyesine Göre B-hCG Durumu……....40

Tablo 12: FKA Negatif ve FKA Pozitif grupta demografik veriler, klinik ve laboratuvar parametlerin kıyaslanması……....40

Tablo 13: Klivaj ve Blast Gruplarına Göre Stimülasyon Özelliklerinin Karşılaştırılması……..41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnfertilite Değerlendirilmesi…...……..7
Şekil 2:Temel İnfertilite Testleri…….....8
Şekil 3: Erkek İnfertilitesi Nedenleri……...14
Şekil 4: Poseidon Kriterleri…….……..….....20
Şekil 5: Gnrh Antagonist Kullanım Günleri…….……...….....24
Şekil 6: Gnrh Agonist-Antagonist Karşılaştırılması…….……..….....24
Şekil 7: Embriyo Aşamaları…….……..….....28
Şekil 8: Kimyasal gebelik oranını tahmin etmede hCG günü Progesteron/Folikül sayısı için ROC eğrisi……....43

ÖZET

Amaç: IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde bakılan serum estradiol (E2), progesteron (P4) ve luteinizan hormon (LH) düzeylerinin, folikül sayısının, Progesteron/folikül sayısının oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'mizde 2023 2. Yarısı- 2024 yılında antagonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan ve çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun hastaların anamnez bilgileri ve laboratuvar sonuçları taranarak hastaların yaş, gravida, parite, abortus, ektopik, yaşayan çocuk, infertilite süresi, infertilite nedeni, AMH düzeyi, FSH ile stimülasyon süresi, toplam verilen FSH dozu, hCG ile tetikleme günündeki serum E2, P4, LH düzeyleri, folikül sayısı, P4/folikül sayısı, toplanan oosit sayısı, oosit kalitesi, elde edilen embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları ile ilgili tüm veriler elde edildi. E2, P4, LH, P4/folikül sayısı düzeyleri ve folikül sayısı ile oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları aralarındaki ilişkiler ve IVF tedavisi sonuçları üzerine etkileri araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla uygun testler kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Araştırmaya toplam 151 birey dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 32,19 ± 5,4 yıl'dır. İnfertilite süresi ortalama 4,28 ± 3,35 yıldır. Bu hastaların ortalama folikül sayısı 8,21, ortalama oosit sayısı 6,91, ortalama embriyo sayısı 1,23'dır. Hastaların infertilite nedenleri arasında en sık rastlanan sebep %54,96 ile düşük over rezervidir (DOR). Daha sonra sırasıyla açıklanamayan infertilite (%17,88), oligo-asteno-teratospermi (OAT) (%17,88), DOR + OAT (%4,63) görülmektedir. E2 düzeyi ile oosit sayısı, M2 kalitede oosit ve embriyo sayıları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p<0,001$). P4 düzeyi ile oosit sayısı, M2 kalitede oositler aralarında anlamlı derecede, düşük düzeyde ve pozitif yönlü ilişkiler ortaya konmuştur ($p<0,05$). LH seviyeleri ise toplam oosit sayısı ($p<0.001$), M2 oosit sayısı ($p=0.006$) ve GV oosit sayısı ($p=0.002$) ile negatif korelasyon göstermiştir. Folikül sayısı ile toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı arasında güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir

korelasyon bulunmuştur (p<0,001). P4/folikül sayısı ile toplam oosit sayısı ve M2 oosit sayısı arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir (p<0,001). İnfertilite tedavisi sonrası gebelik oluşan (B-hCG pozitif ve FKA pozitif) veya oluşmayan grupta demografik veriler ve infertilite nedenleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p<0,001). Veri grubu P4 seviyelerine göre 1,5 altı ve üstü olarak gruplama yapıldığından P4<1,5 olan grupta B-hCG pozitifliği anlamlı oranda daha yüksek saptandı (p: 0,032).

Progesteron/folikül sayısı için ROC Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC - Area Under the Curve): 0.535 olarak bulundu. 0.5'e yakın bir AUC değeri, progesteron/folikül sayısının gebelik öngörme açısından anlamlı bir tanısal değeri olmadığını gösteriyor. Progesteron/folikül sayısı, gebelik başarısı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir (p = 0.366).

Sonuç: IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde bakılan serum E2, P4 ve LH gibi laboratuvar testlerinin, folikül sayısının, hesaplanan P4/folikül sayısının IVF sonuçları açısından fikir verebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antagonist Siklus, Embriyo Kalitesi, Estradiol, Gebelik, Progesteron/Folikül Sayısı, hCG, İnfertilite, IVF, LH, Oosit Kalitesi, Progesteron.

EFFECTS OF SERUM ESTRODİOL, PROGESTERONE, LUTEINIZING HORMON, FOLLICLE COUNT AND PROGESTERONE/FOLLICLE COUNT RATIO ON PREGNANCY SUCCESS ON THE DAY OF HCG TRIGGER IN IVF ANTAGONIST CYCLES

Objective: The aim of this study is to evaluate the effects of serum estradiol (E2), progesterone (P4), and luteinizing hormone (LH) levels measured on the day of hCG-triggered ovulation in IVF antagonist cycles, as well as follicle count and the progesterone-to-follicle ratio, on oocyte number, oocyte quality, embryo quality, and pregnancy outcomes.

Materials and Methods: In our Infertility and IVF Clinic, patient history and laboratory data were reviewed for those who underwent IVF treatment with an antagonist protocol in the second half of 2023 and in 2024, and who met the inclusion criteria. Data collected included age, gravida, parity, abortion, ectopic pregnancy, living children, duration and etiology of infertility, AMH level, FSH and stimulation duration, total FSH dose administered, serum levels of E2, P4, and LH on the day of hCG trigger, follicle count, P4/follicle ratio, number of retrieved oocytes, oocyte quality, number of embryos obtained, embryo quality, and pregnancy outcomes. The relationships between E2, P4, LH, P4/follicle ratio and follicle count and the number of oocytes, oocyte quality, number of embryos, embryo quality, and pregnancy outcomes were analyzed to determine their effects on IVF outcomes. Statistical analyses were performed using the SPSS version 23.0 software with appropriate statistical tests.

Results: A total of 151 individuals were included in the study. The mean age of the patients was 32.19 ± 5.4 years. The mean duration of infertility was 4.28 ± 3.35 years. The mean follicle count was 8.21, the mean oocyte count was 6.91, and the mean embryo count was 1.23. The most common cause of infertility was diminished ovarian reserve (DOR) with a rate of 54.96%. This was followed by unexplained infertility (17.88%), oligoasthenoteratozoospermia (OAT) (17.88%), and DOR + OAT (4.63%). A statistically significant positive correlation was found between E2 level and the number of oocytes, number of M2 oocytes, and number of embryos ($p<0.001$). A low

but significant positive correlation was also found between P4 level and oocyte count and number of M2 oocytes ($p<0.05$). LH levels showed a negative correlation with total oocyte count ($p<0.001$), M2 oocyte count ($p=0.006$), and GV oocyte count ($p=0.002$). A strong and positive correlation was found between follicle count and total oocyte number and M2 oocyte number ($p<0.001$). A significant negative correlation was found between the P4/follicle ratio and total oocyte number and M2 oocyte number ($p<0.001$). No statistically significant difference was found between the pregnant (β-hCG and clinical pregnancy positive) and non-pregnant groups in terms of demographic variables or causes of infertility ($p>0.05$). When grouped according to P4 levels (<1.5 and ≥1.5), the group with P4 <1.5 ng/mL had a significantly higher β-hCG positivity rate ($p=0.032$).

The Area Under the Curve (AUC) of the ROC curve for the progesterone/follicle ratio was found to be 0.535. An AUC value close to 0.5 indicates that the progesterone/follicle ratio has no meaningful predictive value for pregnancy outcomes.

The progesterone/follicle ratio was not statistically significant in predicting pregnancy success ($p = 0.366$).

Conclusion: It is thought that laboratory parameters measured on the day of hCG-triggered ovulation in IVF antagonist cycles—such as serum E2, P4, and LH levels, follicle count, and calculated P4/follicle ratio—may offer insight into IVF outcomes.

Keywords: Antagonist Cycle, Embryo Quality, Estradiol, Pregnancy, Progesterone/Follicle Ratio, hCG, Infertility, IVF, LH, Oocyte Quality, Progesterone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir yıl içinde gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır (1). Korunmasız cinsel ilişki ile çiftlerin yaklaşık %90'nında gebelik oluşması beklenmektedir. İnfertilite, dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkiler ve oldukça yaygındır (2). Çoğu çift için bu süreç hem duygusal hem de fiziksel olarak zorlayıcı olabilir.

Farklı infertilite nedenlerinin göreceli sıklığı hasta grupları arasında değişkenlik gösterebilir. Kadın faktörü kaynaklı infertilite, vakaların yaklaşık %30-40'ını oluşturur ve en sık görülen nedenler arasında ovulasyon bozuklukları (%25-30), tubal faktörler (%15-20), over rezervinin azalması, uterin faktörler, pelvik faktörler bulunur. Erkek kaynaklı infertilite ise vakaların %20-30'unu kapsar ve sperm sayısı, hareketliliği veya yapısındaki sorunlar bu grupta öne çıkar. Çiftlerin %8-28'inde ise hiçbir neden belirlenememekte ve bu durum "nedeni açıklanamayan infertilite" olarak tanımlanmaktadır. Geriye kalan bir kısmı ise her iki partnerde birden görülen faktörler (%8-39) oluşturur (3).

İnfertilite tedavisinde amaç, uygun yöntemlerle gebelik şansını artırmaktır. Bu tedavi yöntemleri arasında ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon (IUI) ve in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknikleri yer almaktadır. Özellikle kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolleri, IVF tedavisinde başarı oranını artırmak amacıyla kullanılmaktadır (4).

Kontrollü over stimülasyonu (KOH) yardımcı üreme teknikleri (YÜT) kapsamında, birden fazla folikülün eşzamanlı gelişimini sağlamak amacıyla kullanılan bir tedavi yöntemidir. KOH, hedeflenen foliküler büyümeyi sağlamak, yeterli sayıda kaliteli oosit elde etmek ve endometriyal reseptiviteyi optimize ederek gebelik şansını artırmak için tasarlanmıştır. Bu süreçte kullanılan protokoller, ovaryan rezerv, hasta yaşı, vücut kitle indeksi ve daha önceki tedavi yanıtı gibi bireysel özelliklere göre seçilir (5).

Antagonist protokol, özellikle bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında önemli bir yer tutar. Çünkü tedaviye başlama zamanı, dozlar ve uygulama süresi, her bireyin spesifik özelliklerine göre optimize edilebilir. Kadının yaşı, oosit rezervi,

anamnezdeki tüp bebek tedavi geçmişi, PCOS gibi hastalıklar ve yanıtı göz önünde bulundurularak tedavi kişiselleştirilebilir.

GnRH antagonistleri, LH ve FSH salınımını hızlı bir şekilde baskılayarak, erken LH pikini önler ve folikül gelişimini düzenleyerek etki eder. Daha kısa tedavi süresi, OHSS riskinin daha düşük olması, daha az yan etki ve hastanın tedaviye uyumunun daha iyi olması gibi avantajları mevcuttur (6).

IVF tedavisinde, özellikle antagonist protokolünde, hCG günü; oositlerin olgunlaşma aşamasına geldiği ve ovulasyona hazır olduğu zaman dilimidir ve bu günlerdeki hormon değerlerinin büyük bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde hCG günü bakılan progesteron, estrodiol değerlerinin tedavi sürecine ve gebelik prognozuna olan etkileri hakkında henüz fikir birliği oluşmamıştır.

Progesteron ve estrodiol düzeylerinin embriyo transferi sürecinde başarılı bir implantasyon için önemli rol oynadığını düşünen birçok çalışma mevcuttur.

Bazı araştırmalar, progesteron yükselmesinin gebelik oranları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını öne sürerken; diğer çalışmalar, bu durumun gebelik şansını olumsuz etkileyebileceğini belirtmektedir. Progesteron seviyesinin yüksekliğinin gebelik oranlarını düşürdüğü görüşü; progesteron artışının, endometrium ve embriyo gelişimi arasındaki senkronizasyonu bozabileceği ve bu nedenle gebelik oranlarını düşürebileceği ileri sürülmektedir (7). Ayrıca, son dönemde yapılan araştırmalar, yüksek progesteron konsantrasyonunun fertilizasyon süreci ve embriyo kalitesi üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğine işaret etmektedir.

Bunun yanında, estradiol düzeyleri de folikül gelişimi ile ilgili bilgi verir ve tedavinin verimliliğini değerlendirmede kullanılabilir.

Literatür verilerine göre, hCG uygulama günü yüksek estradiol (E2) seviyelerine sahip olan uzun protokollü IVF uygulamalarında, toplanan oosit sayısı, elde edilen embriyo sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı anlamlı şekilde daha fazla bulunmuş ve bu durumun gebelik oranları ile pozitif bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (8).

Progesteron/folikül sayısı da, embriyo gelişimini ve tüp bebek tedavisindeki gebelik başarı oranlarını belirleyen bir başka önemli parametre olduğunu düşünülmektedir. Bu oran, sağlıklı bir gebelik için optimal folikül gelişimi ve progesteron üretimi arasındaki dengeyi yansıttığı düşünülmektedir (9).

Araştırmamızın Amacı; Yapılan literatür taramaları ışığında IVF antagonist sikluslarında HCG ile ovulasyon tetikleme günü ölçülen serum progesteron (P4) düzeyinin oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo derecesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkileri incelenecektir. Ayrıca, aynı gün hesaplanan progesteron/folikül sayısının bu parametrelerle olan ilişkisi değerlendirilecektir. Çalışmamız, literatürde yer alan mevcut bilgiler doğrultusunda, kliniğimizde IVF/ICSI-ET tedavisi almış olan infertil hastaların retrospektif olarak incelenmesini temel almaktadır. hCG tetikleme günü serum estradiol ve progesteron düzeyleri ile folikül sayılarını belirleyerek bu parametrelerin oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkileri detaylı şekilde analiz edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnfertilite Tanımı

İnfertilite, dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen ve bireylerin psikolojik, ekonomik ve sosyal yaşamları üzerinde önemli etkiler yaratabilen bir sağlık sorunudur (10). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre infertilite çiftlerin 12 ay veya daha uzun süre düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak tespit edilebilecek bir gebeliğin gerçekleşmemesi durumu olarak tanımlanmaktadır (11). 35 yaşın üzerindeki kadınlarda, infertilite tanısı için düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiyle gebelik elde edilememesi durumunda 6 aylık süre yeterli kabul edilmektedir.

İnfertilite, etiyolojisine, süresine ve bireylerin geçmiş üreme öyküsüne göre farklı tiplerde incelenir. Bu bağlamda, primer ve sekonder infertilite, en sık kullanılan sınıflandırma kategorilerindendir. Primer infertilite daha önce hiç gebeliğin olmadığı durumu ifade ederken, canlı doğum olsun veya olmasın daha önce gebeliğin olduğu durumlar ise sekonder infertilite olarak ifade edilir (12).

İnfertiliteyi anlamamız için bilmemiz gereken bir diğer kavram olan fekundabilite ise, bir kadının veya çiftin, tek bir menstrual siklus boyunca gebe kalabilme olasılığını ifade eder (13). Yapılan büyük bir çalışmada, korunmasız cinsel ilişki ile kadınların %85'inin 12 ay içinde gebe kalacağı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre, korunmasız cinsel ilişkinin ilk 3 ayında fekundabilite oranı %25 iken, sonraki 9 ay boyunca bu oran %15'e düşmektedir (14).

Fekundite ise; korunmasız bir menstrüel siklusta canlı bir doğum gerçekleştirme kapasitesini ifade eder. Bu daha geniş kapsamlı bir ölçüm olup, yalnızca gebe kalmayı değil, aynı zamanda gebeliğin sağlıklı bir şekilde tamamlanmasını içerir.

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerin değerlendirilmesi hem tanının doğru konulması hem de etkin bir tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. İlk değerlendirme süreci, çiftin tıbbi öyküsünün kapsamlı bir şekilde ele alınmasıyla başlar. İnfertilite, çoğunlukla multifaktöriyel bir durum olduğu için her iki partnerin de eş zamanlı olarak değerlendirilmesi önerilir. Kadınlarda menstrüel siklus düzeni, ovulasyon durumu, önceki gebelikler ve obstetrik sonuçlar detaylı bir şekilde sorgulanır. Pelvik cerrahi öyküsü, pelvik inflamatuar hastalık (PID) varlığı, pelvik ağrı ve endometriozis gibi üreme sağlığını etkileyebilecek durumlar dikkatle değerlendirilir. Ayrıca, sigara

kullanımı, alkol tüketimi, stres düzeyi ve vücut ağırlığı gibi yaşam tarzı faktörleri, doğurganlık üzerinde önemli etkilere sahip olduğu için mutlaka sorgulanmalıdır (15). İntrauterin dietilstilbestrol (DES) maruziyeti öyküsü anlamlıdır. Cinsel öykü hakkında bilgi almak; cinsel ilişki sıklığı, zamanlaması, disparoni sorgulaması önem arz eder. Aynı zamanda hipofiz, adrenal ve tiroid fonksiyonları ile ilgili sistemlerin gözden geçirilmesi yararlıdır. Galaktore, hirşutizm, kilo değişiklikleri, sekonder seks karakterlerine ilişkin sorular, muayeneler anlamlıdır.

Erkek partnerin öyküsü sorgulanırken; geçirilmiş testiküler travmalar, kriptorşidizm, orşit (örneğin kabakulak kaynaklı), geçirilmiş genital cerrahi ve hastalıklar; örneğin varikosel, inguinal herni onarımları vb. öğrenilmeli, yaşam tarzı faktörleri; sigara, alkol, toksik kimyasal maruziyeti ve cinsel fonksiyon bozukluğu sorgulanmalıdır.

Ve ailede infertilite öyküsü, prematür ovaryen yetmezlik, konjenital fiziksel veya zihinsel defektler ve kistik fibrozis, talasemi, Tay Sachs hastalığı gibi gebelik öncesi planlama ile ilgili olabilecek kalıtsal durumlara ilişkin bilgi alınmalıdır.

Yine ilk görüşmede çiftlere normal fekundite hakkında bilgi verilmesi önemlidir. Ovulatuar siklusa sahip fertil çiftlerde dahi, uygun zamanlamayla gerçekleşen cinsel ilişkilerde gebelik oranının yalnızca %20 olduğu açıklanarak, gerçekçi beklentiler oluşturulmalıdır. Çifte, siklusun uygun dönemlerinde düzenli cinsel ilişki önerilmeli ve konsepsiyon şansını artırabilecek yaşam tarzı değişiklikleri konuşulmalıdır. Sigara ve alkol kullanımı, aşırı kilo ve yüksek miktarda kafein tüketiminin doğurganlığı olumsuz etkilediği belirtilerek, bu davranışların düzeltilmesi gerektiği açıklanmalıdır. Gerekli durumlarda diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli, bu değişikliklerin ardından 6 aylık spontan gebelik takibi için zaman tanınabileceği ifade edilmelidir. Bu kapsamlı yaklaşım hem doğal gebelik şansını artırmak hem de tedaviye geçişte etkili bir zemin oluşturmak için önemlidir.

Başarılı bir gebelik için ovulasyon, ovumun fallop tüpü tarafından tutulması, fertilizasyon, fertilize ovumun uterus içine taşınması ve reseptif uterin kavite içine implantasyonunu içeren karmaşık olaylar sırası gereklidir. Bu olayların herhangi bir yerinde defekt infertiliteye neden olabilir.

İnfertilite nedenleri dünya sağlık örgütünün yaptığı sınıflamaya göre genel olarak 3 başlık altında toplanabilir.

- Kadın faktörüne bağlı infertilite
- Erkek faktörüne bağlı infertilite
- Açıklanamayan faktörlere bağlı infertilite

*Erkek faktör infertil çiftlerin %20 sinde tek neden iken, olguların %50 sinde eşlik eden faktör olarak bulunmaktadır (15).

*Kadın Faktörüne bağlı en sık görülen infertilite nedenleri;

Azalmış Over Rezervi

Ovulatuar Faktör

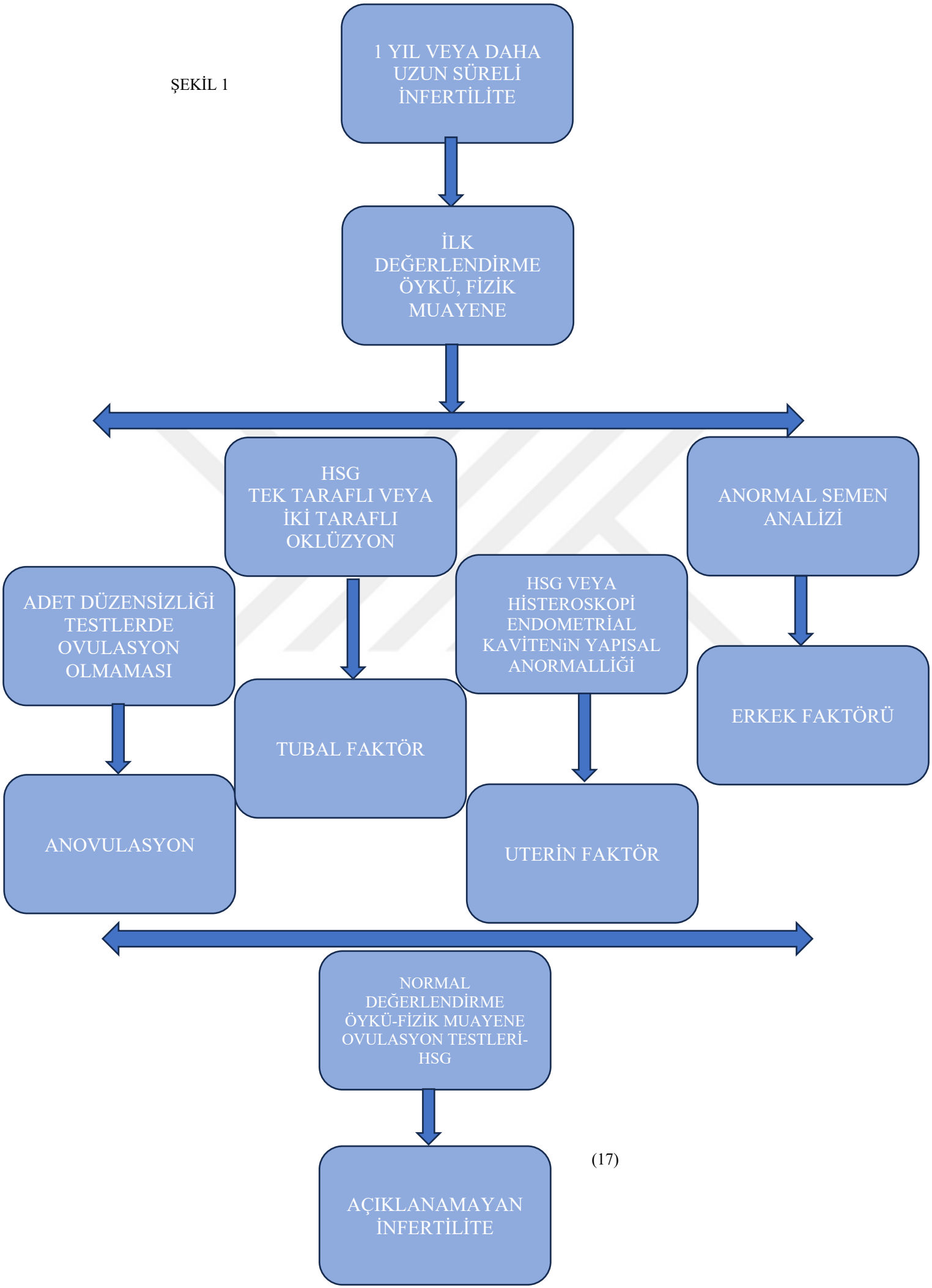
Tubopelvik Faktör

Uterin Faktör olarak sıralanabilir.

Fertilite üzerinde etkili önemli faktörlerden biri de yaş olup, değerlendirmelerde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Kadın yaşının ilerlemesiyle birlikte fertilitenin azaldığı artık bilimsel olarak kabul görmüş bir olgudur. Yapılan araştırmalara göre, kadınlarda üreme kapasitesi 20-24 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşmakta ve 30-32 yaşlarına kadar belirli bir dengeyi korumaktadır. Ancak bu yaş aralığından sonra kademeli olarak azalma eğilimi göstermekte ve özellikle 40 yaş sonrasında belirgin bir düşüş yaşanmaktadır. Bu azalma, erken foliküler fazda FSH seviyelerinin yükselmesi, inhibin B ve AMH seviyelerinin azalması ve antral folikül sayısındaki düşüş gibi biyokimyasal değişikliklerle kendini göstermektedir. Yaşa bağlı olarak azalan fertilitenin temel nedenleri arasında hızlanan foliküler atrezi ve yaşlanan oositlerdeki anöploidi insidansındaki artış yer almaktadır. Bunların yanı sıra, yaşın ilerlemesiyle birlikte cinsel ilişki sıklığında azalma, subklinik abortus oranlarının yükselmesi, pelvik enfeksiyonlar, endometriozis ve miyom gibi jinekolojik hastalıklara maruz kalma riskinin artması da üreme kapasitesinin azalmasına katkıda bulunan diğer faktörler arasında yer almaktadır.

Herhangi bir infertilite tedavisine başlamadan önce ideal olarak gerçekleştirilmesi gereken temel incelemeler semen analizi, ovülasyonun doğrulanması ve tubal açıklığın gösterilmesidir. Bu değerlendirmenin yapılması tanı ve tedavinin planlanması için önemlidir (16).

ŞEKİL 1


1 YIL VEYA DAHA UZUN SÜRELİ İNFERTİLİTE
İLK DEĞERLENDİRME ÖYKÜ, FİZİK MUAYENE
HSG TEK TARAFLI VEYA İKİ TARAFLI OKLÜZYON
ANORMAL SEMEN ANALİZİ
ADET DÜZENSİZLİĞİ TESTLERDE OVULASYON OLMAMASI
HSG VEYA HİSTEROSKOPİ ENDOMETRİAL KAVİTENİN YAPISAL ANORMALLİĞİ
TUBAL FAKTÖR
ERKEK FAKTÖRÜ
ANOVULASYON
UTERİN FAKTÖR
NORMAL DEĞERLENDİRME ÖYKÜ-FİZİK MUAYENE OVULASYON TESTLERİ-HSG
AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

(17)

2.2 TEMEL İNFERTİLİTE TESTLERİ (ŞEKİL 2)

Ovulasyon Bozukluğu	Serum luteal progesteron ölçümü TSH, Prolaktin, Endometrial biyopsi (rutin olarak yapılmaz) Bazal vücut ısısı
Over rezerv testleri	Bazal FSH,LH,E2 Antral folikül sayımı AMH ,İnhibin B
Tubo/Pelvik faktör	Histerosalpingografi(HSG) Diagnostik laparoskopi (rutin olarak yapılmaz)
Uterin faktör	Transvajinal ultrasonografi(TVUSG) Salin infüzyon sonografisi(SİS)(rutin olarak yapılmaz) Histereskopi(rutin olarak yapılmaz) Manyetik rezonans görüntüleme (rutin olarak yapılmaz)
Erkek faktör	Semen analizi

2.3 İNFERTİLİTE NEDENLERİ

2.3.1 ANOVULASYON VE OVULATUAR DİSFONKSİYON

Kadın infertilitesinin %30 ile %40'ını ovulatuar faktör oluşturur (18). Anovulasyon, ovulasyonun tamamen gerçekleşmemesi anlamına gelirken, ovulatuar disfonksiyon, düzensiz veya yetersiz ovulasyonu ifade eder. Bu bozukluklar genellikle menstrüel düzensizlikler ile kendini gösterir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda siklusun ortalama süresi 27 ile 29 gün olmak üzere, menstürel siklusun normal süresi 21 ile 25 gün arasında değişir (19). Siklus süresindeki değişimin çoğu foliküler fazda olur (20), fakat luteal faz çoğunlukla 14 gün sabit süre olarak düşünülse de 7 ile 19 gün arasında değişebilir (21). Aylık düzenli siklusları olan kadınlar bile anovulasyona sahip olabilir (22), ancak premensturel göğüs büyümesi, şişkinlik ve ruh hali değişiklikleri gibi semptomların olması ovulatuar siklusları düşündürür.

Ovulasyonun saptanması, infertilite değerlendirmesinde önemli bir aşamadır. Doğru bir şekilde ovulasyonun varlığını ve zamanlamasını belirlemek hem doğal konsepsiyon planlaması hem de tedavi stratejilerinin oluşturulması açısından kritik öneme sahiptir. Ovulasyonu saptamak için klinik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri kullanılır:

1. Bazal Vücut Isısı (BBT) Takibi: Bazal vücut ısısı, ovulasyondan sonra progesteronun termojenik etkisiyle yaklaşık 0.5-1°C artar (23). Kadınların sabah uyanır uyanmaz aynı saatte ve yataktan kalkmadan ölçüm yaparak bu değişikliği kaydetmesi önerilir. Ovulasyonu takip etmenin düşük maliyetli ve kolay bir yöntemidir, ancak doğruluğu sınırlıdır ve düzensiz uyku paterni ve sigara gibi çevresel faktörlerden etkilenebilir.
2. Servikal Mukus Değişiklikleri: Ovulasyon yaklaşırken servikal mukus miktarında artış olur ve mukus, daha berrak, kaygan ve uzayan bir kıvam alır (spinnbarkeit testi). Bu özellikler, artan östrojen seviyeleriyle ilişkilidir. Ovulasyon sonrası progesteron etkisiyle mukus daha viskoz ve bulanık hale gelir. Bu yöntem, kadınların kendi vücutlarını tanımalarını sağlar, ancak subjektif değerlendirme içerir.

3. Luteinizan Hormon Moniterizasyon: Ovulasyon öncesinde LH seviyelerinde ani bir yükselme (LH piki) gözlenir. İdrarda LH düzeylerini ölçen ovulasyon test kitleri, bu piki tespit etmek için kullanılır. LH yüksekliği saptandığında, sonraki 48 saat içinde ovulasyon meydana gelmesi beklenir (24). Doğru kullanıldığında yüksek doğruluk oranına sahiptir ve evde kolayca uygulanabilir. Düzensiz siklusları olan hastalarda bu testler kullanılamaz.
4. Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası luteal fazda, korpus luteumdan salgılanan progesteron düzeyleri artar. Menstrüel siklusun luteal fazının ortasında (genellikle siklusun 21. günü), serum progesteron düzeylerinin ≥3 ng/mL olması, ovulasyonun gerçekleştiğini gösterir. Progesteron ölçümü, özellikle düzenli sikluslara sahip kadınlarda oldukça güvenilir bir yöntemdir (25).
5. Ultrasonografi ile Folikül Takibi: Transvajinal ultrasonografi, dominant folikülün büyüklüğünü ve olgunlaşmasını izlemek için kullanılan hassas bir yöntemdir. Foliküller preovulatuar evrede spontan sikluslarda 17 ile 19 mm, klomifenle indüklenen sikluslarda 19 ile 25 mm çapa ulaşır (26). Ovulasyonun yaklaştığı dönemde yapılan seri ultrasonografilerle folikülün çatlaması tespit edilebilir. Bu yöntem, özellikle kontrollü over stimülasyonu veya intrauterin inseminasyon (IUI) gibi tedavilerde sıklıkla tercih edilir.
6. Endometrial Biyopsi: Luteal fazda yapılan endometrial biyopsi, ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için histolojik değerlendirme sağlar. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle günümüzde nadiren kullanılır.

Etyolojik olarak, ovulatuar disfonksiyonlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından üç ana grupta sınıflandırılır.

*WHO Grup I: hipogonadotropik hipogonadizm ile ilişkili olup anovulatuar kadınların %5-10 unu oluşturur. Hipotalamus veya hipofiz kaynaklı bozuklukları içerir.

- Anoreksi, Kalman sendromu, aşırı egzersiz, RT-KT hikayesi, cerrahi

*WHO Grup II, normogonadotropik normoestrojenik disfonksiyonu ifade eder ve %75-85 oranı ile en yaygın nedenidir. Bu grup içerisinde, polikistik over sendromu (PKOS) öne çıkar.

*WHO Grup III ise %10-20 lik dilimi oluşturan hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterize olup ovaryan rezervin tükenmesi veya primer over yetmezliği ile ilişkilidir. Yüksek serum FSH ve düşük AMH ile karakterizedir.

- Hipofiz adenomu

* 4. Grup ise Hiperprolaktinemik Anovulasyondur. Gonodotropin sekresyonunu inhibe eden hiperprolaktinemi ile ortaya çıkar. Hipotiroidizm açısından değerlendirme, ilaç kullanımı sorgulaması, hipotalamik/hipofiz kitle açısından görüntüleme gereklidir.

- Prematür over yetmezlliği, over disgenezisi

2.3.2 TUBO/PELVİK PERİTONEAL FAKTÖRLER

Tubal ve peritoneal faktörler, kadın infertilitesinin önemli bir bileşenini oluşturur ve kadınlarda infertilite vakalarının yaklaşık %25-35'inden sorumludur (27). Tubal faktörlere bağlı infertilite, fallop tüplerinin yapısal ya da fonksiyonel bozuklukları nedeniyle sperm ve yumurtanın buluşmasının, fertilizasyonun veya fertilize oositin uterusa taşınmasının engellenmesi sonucunda ortaya çıkar.

*Pelvik İnflamatuar Hastalık (PID): Tubal faktörlerin en yaygın nedeni, pelvik inflamatuar hastalığın (PID) yol açtığı tubal hasarlardır. Genellikle klamidya ve gonore gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar PID'ye neden olur. Bu enfeksiyonlar, fallop tüplerinde inflamasyon, skar dokusu oluşumu ve tüpün lümeninde daralma veya tamamen tıkanıklığa yol açabilir. Tubal obstrüksiyon, özellikle distal uçta (fimbrial bölgede) gelişirse hidrosalpinks meydana gelebilir. Bu durum, hem doğal konsepsiyon şansını azaltır hem de tüp bebek tedavisinde embriyo implantasyon oranlarını olumsuz etkileyebilir.

* Cerrahi ve Postoperatif Adezyonlar: Pelvik veya abdominal cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar, tubal disfonksiyona yol açabilir. Özellikle apendektomi, endometriozis cerrahisi veya önceki ektopik gebelik cerrahisi gibi işlemler sonrası fallop tüplerinin çevresinde fibrotik yapışıklıklar oluşabilir. Bu durum, tüpün hareket kabiliyetini kısıtlayarak yumurtanın tüp tarafından yakalanmasını engeller veya tüpün tamamen kapanmasına neden olabilir.

*Endometriozis, pelvik organlar ve fallop tüpleri çevresinde inflamasyon ve skar dokusu oluşumuna yol açarak tüp fonksiyonunu bozar. Endometrial implantlar, tüplerin peristaltik hareketlerini etkileyebilir ve oosit transport mekanizmasını bozabilir. İleri evre endometrioziste tüplerin tamamen tıkanması mümkündür.
*Konjenital Anomaliler: Doğumsal tubal anomaliler nadir olmakla birlikte, infertiliteye yol açabilir. Müllerian kanal füzyon defektleri veya aplazileri, fallop tüplerinin yapısal anomalilerine neden olabilir.

Tubal Faktörlerin Değerlendirilmesi

Tubal faktörlerin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, tüplerin anatomik yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesine dayanır.

- **Histerosalpingografi (HSG):** Tüplerin açıklığını ve yapısal bütünlüğünü değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. Tüplerin tıkalı olduğu durumlarda kontrast madde ilerlemez.
- **Sonohisterosalpingografi (Salin Infusion Sonografi):** Daha az invaziv bir yöntem olup tüplerin açıklığını değerlendirmek için kullanılabilir.
- **Laparoskopi:** Tubal faktörlerin altın standart tanı yöntemi olup, hem tubal yapının değerlendirilmesine hem de eş zamanlı cerrahi tedaviye olanak tanır. Laparoskopi, endometriozis veya pelvik yapışıklıkların varlığını da ortaya koyar.

Tedavisi; tıkanıklığın lokalizasyonu, tüpün yapısal bütünlüğü ve eşlik eden faktörlere bağlıdır. Proksimal tıkanıklıklarda tubal kanülasyon, distal tıkanıklıklarda ise fimbrioplasti gibi cerrahi müdahaleler yapılabilir. Ancak cerrahi sonrası gebelik oranları sınırlıdır ve ektopik gebelik riski artabilir. Tüplerin ciddi şekilde hasar gördüğü veya tıkanıklığın cerrahi olarak giderilemediği durumlarda IVF tedavisi tercih edilir.

2.3.3 UTERİN FAKTÖR

Uterus, embriyonun implantasyonu ve gebeliğin devamı için kritik bir rol oynar. Uterin faktörler, kadın infertilitesinin yaklaşık %10-15'inden sorumlu olup embriyonun tutunması ve gelişimini etkileyen yapısal, fonksiyonel veya çevresel bozuklukları içerir (28). Uterin kavite anormalliklerini endometrial polipler, endometrial hiperplazi, submükoz miyomlar, intrauterin sineşi ve konjenital uterin anomaliler oluşturur (29). Uterin faktörlere bağlı infertilite, doğuştan veya edinsel anomaliler nedeniyle oluşabilir ve genellikle histeroskopi, histerosalpingografi (HSG), ultrasonografi veya MR ile tanı konur.

* Konjenital Uterin Anomaliler: Müllerian kanalların gelişimi, füzyonu ve rezorpsiyonundaki bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Uterin anomaliler, infertiliteden daha çok gebelik kayıpları ve kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir ve konjenital uterin defekt prevelansı genelde fertil ve infertil kadınlarda benzerdir (30).

* Edinsel Uterin Anomaliler: Submukozal miyomlar: Subseroz miyomlar fertiliteyi ve obstetrik sonuçları etkilemiyor görünürken, kaviteye bası yapan intramural ve kaviteye bası yapmayan 5 cm den büyük ve submüköz miyomlar ise düşük implantasyon ve canlı doğum oranları ile ilişkilidir (31). Endometrial Polipler: İnfertilite tedavisinden önce polipektominin etkinliği net olarak belirlenememişse de, randomize prospektif bir çalışma, IUI öncesi polipektomi yapılan kadınlarda gebelik oranlarının 2,1 kat yüksek olduğunu göstermiştir (32). Asherman Sendromu (İntrauterin Yapışıklıklar): İatrojenik-Kürtaj, enfeksiyon (gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz) veya cerrahi işlemler sonrası oluşan intrauterin skar dokusudur. Bu durum endometrial kaviteyi kısmi veya tamamen tıkayarak embriyonun tutunmasını engeller. Asherman sendromlu kadınlarda histeroskopik olarak yapışıklıkların rezeksiyonu fertilitenin yeniden sağlanması için tercih edilen tedavidir.

*Kronik endometrit, endometrial atrofi, adenomyozis infertilitenin uterin faktörlerinden olabilirler.

2.3.4 ERKEK FAKTÖRÜNE BAĞLI İNFERTİLİTE

Erkek faktörü, infertilite vakalarının yaklaşık %40-50'sinde rol oynar ve çiftlerde üreme başarısızlığının önemli bir nedenidir. Erkek infertilitesi, spermatogenez bozuklukları, sperm taşıma yollarındaki anomaliler, hormonal dengesizlikler, genetik bozukluklar ve çevresel faktörler gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Erkek faktörünün değerlendirilmesinde en önemli basamak semen analizi olup Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği kriterler doğrultusunda yapılır.

ERKEK İNFERTİLİTESİ NEDENLERİ (ŞEKİL 3)

HİPOTALAMİK/ HİPOFİZER SORUNLAR	-İdopatik izole gonodotropin eksikliği -Kallmann sendromu -Tek gen mutasyonları (GnRH reseptöreleri, FSH β, LH β veya transkripsiyon gelişimi) -Hipotalamik ve hipofiz tümörler (kraniofarinjiyom, makroadenom -İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, histiositoz, transfüzyon hemosiderozis, hemokromatozis) -Hiperprolaktinemi -İlaçlar (GnRH analogları, androjenler, östrojenler, glukokortikoidler, opiyatlar) -Kritik hastalıklar veya travma -Enfeksiyonlar (menenjit) -Obezite
PRİMER GONODAL SORUNLAR	-Klinefelter sendromu -Y kromozom delesyonları -Tek gen mutasyonları ve polimorfizmler (androjen, östrojen veya FSH reseptörü) -Kriptorşidizm -Varikosel

	- Enfeksiyonlar (tüberküloz, viral orşit, lepra) - İlaçlar (alkilleyici ajanlar, alkol, antiandrojenler, simetidin) - Radyasyon - Çevresel goonodotoksinler (ısı, sigara, metaller, organik çözücüler, pestisitler) - Kronik hastalıklar (böbrek yetmezliği, siroz, kanserler, orak hücre hastalığı, amiloidoz, vaskülit, Çölyak hastalığı)
SPERM TRANSPORT BOZUKLUKLARI	- Epididimal obstrüksiyon veya disfonksiyon - Konjenital bilateral vas deferans yokluğu (CTFR mutasyonlarına bağlı) - Vasektomi - Kartagener sendromu - Young sendromu - Ejakülatuar disfonksiyon spinal kord hastalıkları otomatik disfonksiyon)

Semen analizi (spermiyogram), erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde temel bir tanı aracıdır. WHO'nun 2021 yılında güncellediği kriterlere göre normal semen parametreleri şu şekildedir:

	DSÖ 2021	
Semen hacmi (mL)	1.4 (1.3–1.5)	
Toplam sperm sayısı (10^6 ejakülat başına)	39 (35–40)	
Toplam hareketlilik (%)	42 (40–43)	
Progresif hareketlilik (%)	30 (29–31)	
İlerleyici olmayan hareketlilik (%)	1	
Hareketsiz sperm (%)	20 (19–20)	
Canlılık (%)	54 (50–56)	
Normal formlar (%)	4 (3.9-4)	(33)

Anormal Değerlerin Sınırları ve Klinik Önemi

1. **Oligospermi:** Total sperm sayısının <15 milyon/mL olması. Hafif-orta: 5-20 milyon/mL şiddetli: < 5 milyon/mL Gebelik oranlarını olumsuz etkiler.
2. **Astenospermi:** Progresif hareketliliğin %30'un altında olması, spermin oositle buluşma şansını azaltır.
3. **Teratospermi:** Morfolojik olarak normal sperm oranının %4'ten az olması. Anormal morfoloji, sperm-oosit etkileşimindeki bozukluklarla ilişkilidir.
4. **Azospermi:** Ejakülatta hiç sperm bulunmaması. Bu durum, obstrüktif veya non-obstrüktif nedenlere bağlı olabilir.

Tanısal ve Tedavi Yöntemleri

***Fizik Muayene:** Testis boyutu, varikosel varlığı ve diğer genital anomaliler değerlendirilir.

***Hormon Analizleri:** FSH, LH, testosteron ve prolaktin seviyeleri incelenir. Yüksek FSH ve düşük testosteron seviyesi, primer testiküler yetmezliği düşündürür.

***Genetik Testler:** Y kromozomu mikrodelesyonları ve kistik fibrozis mutasyonları araştırılabilir.

***Görüntüleme Yöntemleri:** Skrotal ultrasonografi, varikosel veya obstrüksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır.

Tedavi yaklaşımı, erkek faktörünün nedenine bağlı olarak değişir. Hormonal dengesizlikler için medikal tedaviler uygulanabilirken, obstrüktif nedenlerde cerrahi müdahale gerekebilir. Varikosel onarımının, yapılan bazı çalışmalarda sperm parametrelerinde iyileşme sağladığı yönünde olsa da kesin olarak fertiliteyi arttırdığı net değildir (34). Şiddetli erkek faktörü infertilitesinde intrauterin inseminasyon (IUI) veya in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknikleri tercih edilir.

2.3.5 AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

Çiftlerin %30'una açıklanamayan infertilite tanısı konur. Standart değerlendirme yöntemleriyle erkek ve kadın partnerde herhangi bir patolojik neden saptanmamasına rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, normal semen analizi, ovulasyonun varlığı ve tubal açıklığın doğrulanması sonrasında infertilite nedeninin açıklanamadığı durumları ifade eder (35).

Açıklanamayan infertilite için öne sürülen mekanizmalar:

*Rüptüre olmamış luteinize folikül sendromu (36)

*İmmünolojik faktörler: serum antifosfolipid ve antitiroid antikorlarının açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (37) ancak antifosfolipid antikorlarının varlığının IVF sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilememiştir, bu nedenle taramadan vazgeçilmiştir (38).

*Enfeksiyonlar: Kronik endometrit açıklanamayan infertilitesi ola hastaların %56,8'inde, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastaların %57,6'sında ve endometriozisli hastaların %42,3'ünde saptanan inflamatuar bir durumdur (39).

*Tanımlanmamış pelvik patoloji

*Bilinmeyen erkek ve oosit faktörleri

Açıklanamayan infertilite tedavisinde araştırma verileri IVF'in ilk basamak tedavi olmasını desteklese de süperovülasyon/IUI tedavileri hâlâ yaygın bir biçimde kullanılmaya devam etmektedir. Nedeni olasılıkla siklus başına IVF'ten daha az maliyetli ve bazı ülkelerde süperovülasyon/IUI'ın IVF'ten daha ulaşılabilir olmasıdır (40).

2.4 OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Over rezervi, bir kadının üreme potansiyelini belirleyen, ovariumdaki primordial folikül havuzunun büyüklüğünü ve kalitesini ifade eden bir kavramdır. Çoğu kadında yaş arttıkça fizyolojik olarak fekundabilite azalması meydana gelir. Bu azalma, sıklıkla over rezervi olarak adlandırılan oosit sayısı ve kalitesindeki azalmayı yansıtır şekilde, 30'lu yaşların başında başlar ve 30'ların sonları ile 40'ların başına doğru azalır (41). Kontrasepsiyon uygulamayan toplumlarda, fertilizasyon 20 yaşında zirve yapar, 32 yaş civarında azalır, 37 yaştan sonra hızla düşüşe geçer ve 45 yaş sonrası artık nadirdir (42). Reprodüktif yaşlanma erken fetal yaşamda oluşan ve menopozda sıfıra yaklaşan primordial folikül rezervi ile ilişkilidir. Özellikle infertilite değerlendirmesi ve tedavi planlamasında over rezervinin doğru bir şekilde belirlenmesi, bireyselleştirilmiş yaklaşımlar için kritik öneme sahiptir. 'Azalmış over rezervi' yaş, biyokimyasal parametreler, sonografi, over stimülasyonuna zayıf foliküler cevap, IVF sırasında toplanan yumurtaların sayısı gibi çeşitli şekillerde tanımlanır (43).

* Over Rezervini Etkileyen Faktörler: başlıca yaş (over rezervinin azalmasında birincil faktördür), genetik faktörler (ailede erken menopoz öyküsü, genetik yatkınlık gösterebilir), cerrahi işlemler (ooforektomi, endometrioma eksizyonu veya diğer over cerrahileri, folikül rezervini azaltabilir), Kemoterapi ve Radyoterapi (gonadotoksik etkiler nedeniyle over rezervini ciddi şekilde etkileyebilir), Çevresel ve yaşam tarzı faktörleri (Sigara kullanımı ve obezite gibi faktörler over fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir)

Over Rezerv Değerlendirme Yöntemleri;

Over rezervi ve fekundabilite yaşla birlikte azalsa da her zaman kadının kronolojik yaşını yansıtmayabilir çünkü over rezervi her kadın için yaşla birlikte aynı oranda azalmaz. Yaştan bağımsız olarak IVF hastaları arasında anti-mülleryen hormon (AMH) seviyesinin ve antral folikül sayısının prognostik değeri standart over rezerv testi olarak belirlenmiştir (44).

* AMH (Anti-Müllerian Hormon): Over rezervinin değerlendirilmesinde en güvenilir biyokimyasal belirteçlerden biridir. Preantral ve küçük antral foliküllerin granülosa hücrelerinde üretilir (45). Yaşla birlikte azalır (46) ve siklusun herhangi bir döneminde ölçülebilir (47). <1 ng/mL değerler azalmış rezervi işaret eder. Hem fazla (>3,5 ng/ml) hem de yetersiz (<1 ng/ml) IVF stimülasyonu yanıtının iyi bir belirteci olduğu bulunmuştur ve antral folikül sayısı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (48).

* Antral Folikül Sayısı (AFC): Erken folliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile her iki ovaryumda 2-10 mm çapındaki foliküller sayılır (49). AFC'nin 4-10 arasında olması normal rezervi, <4 olması azalmış rezervi işaret eder, IVF'de zayıf cevap için iyi bir belirteçtir (50).

* FSH (Folikül Stimülan Hormon): Siklusun 2.-3. gününde ölçülen FSH seviyeleri, yüksek değerlerde azalmış over rezervini işaret eder. Normal sınır genellikle <10 IU/L'dir, ancak bu değer yaşa göre değişebilir. FSH değerinin 8 IU/L veya fazla olduğu subfertil kadınlarda, FSH artışının her bir ünitesi için spontan gebelik oranları %7 azalır (51).

* Bazal Estrodiol Düzeyi: FSH ile birlikte siklusun başında (2-3. Gün) ölçülür. Antral folikülden ziyade foliküler büyümeyi yansıtır (52).

* Klomifen Sitrat Provokasyon Testi: Hipotalamus- hipofiz ekseninde antieströjenik etkileri olduğu düşünülmektedir, supresyon sonucunda da azalmış E2 üretimine bağlı olarak hipofizden FSH salgılanması meydana gelir (53). Klomifen sitrat deneme testinde, klomifen sitrat 5. Günle 9. Günler arasında (oral olarak günde 100 mg) verilir ve menstürel siklusun 3. Ve 10. Günlerinde serum FSH ve E2 ölçümleri yapılır (54).

* Serum İnhibin B: Overin büyüyen granüloza hücreleri tarafından salgılanır ve büyüyen folikül topluluğunun boyutunu yansıtır (55). Erken foliküler fazda ölçülür; düşük seviyeleri azalmış rezervi işaret eder. Ancak, rutin kullanımda güvenilirliği sınırlıdır.

Azalmış over rezervinin tedavisi: seçenekler, bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla belirlenmelidir. İlk olarak, yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir; sigara kullanımının bırakılması, sağlıklı bir diyet ve düzenli egzersiz gibi adımlar ovaryan fonksiyonları destekleyebilir. Bununla birlikte, azalmış over rezervine sahip kadınlar için en etkili tedavi yöntemi genellikle yardımcı üreme teknikleridir. İn vitro fertilizasyon (IVF) protokollerinde düşük oosit yanıtını iyileştirmek amacıyla antagonist protokoller, yüksek doz gonadotropinler veya dual stimulation gibi bireyselleştirilmiş stimülasyon protokolleri kullanılabilir. Ayrıca, büyüme hormonu, koenzim Q10 ve DHEA gibi adjuvan tedaviler, oosit kalitesini ve sayısını artırmak için kullanılabilir. Rezervi ciddi şekilde azalmış veya erken menopoz riski taşıyan kadınlarda, oosit veya embriyo dondurma stratejileri de doğurganlığın korunması açısından önemlidir. Sonuç olarak, azalmış over rezervi tedavisinde temel hedef, mevcut oosit havuzunun etkin bir şekilde kullanılması ve bireye en uygun tedavi yönteminin belirlenmesidir. Yardımcı üreme yöntemi uygulanan ve düşük yanıt beklenen kadınların gruplandırıldığı POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing InduvidualizeD Oocyte Number) çalışması konuya bir çok açıdan açıklık getirmiştir.

Grup	Tanım	Özellikler
Grup 1	35 yaş altı, yeterli over rezervine rağmen düşük yanıt veya düşük prognozlu yanıt veren hastalar	**AMH ≥1.2 ng/mL veya AFC ≥5** Önceki stimulasyon protokolünde beklenenin altında oosit sayısı
Grup 2	35 yaş ve üzeri, yeterli over rezervine rağmen düşük yanıt veya düşük prognozlu yanıt veren hastalar	**AMH ≥1.2 ng/mL veya AFC ≥5** Yaş ile ilişkili olarak oosit/embriyo kalitesinde azalma beklentisi bulunur.
Grup 3	35 yaş altı, düşük over rezervine sahip olan hastalar	**AMH <1.2 ng/mL veya AFC <5** Yaşın genç olmasından dolayı oosit kalitesi yüksek olabilir, ancak rezerv düşüklüğü nedeniyle yanıt sınırlıdır.
Grup 4	35 yaş ve üzeri, düşük over rezervine sahip olan hastalar	**AMH <1.2 ng/mL veya AFC <5** Yaşa bağlı olarak hem rezerv hem de oosit/embriyo kalitesinde belirgin azalma görülmesi beklenir.

(ŞEKİL 4)

2.5 İNFERTİLİTE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

İnfertilite tedavisi, infertilitenin nedenine, süresine, çiftlerin yaşına, bireysel tercihlerine ve mevcut kaynaklara bağlı olarak bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla yönetilir. Tedavi basamakları, en az invazif yöntemlerden başlayarak daha ileri tekniklere doğru ilerler.

İlk Basamak: Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Eğitim: Hafif bir infertilite öyküsü olan ve genç çiftlerde yaşam tarzı değişikliği sonrası 6-12 aylık izleme dönemi düşünülebilir.

Ovulasyon İndüksiyonu: anovulatuar infertilite tedavisinde ilk seçenektir (56). 6 aylık tedavi sonrasında klomifen sitrat %49 ovulasyon, %23,9 gebelik ve %22,5 canlı doğum oranlarıyla birliktedir (57). Yapılan güncel çalışmalar letrozolün özellikle obez kadınlar (BMİ> 30) için daha yüksek ovulasyon ve canlı doğum oranları ile sonuçlandığını öngörmektedir (58). Anovülasyonu olan PCOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için klomifen ve letrozolün karşılaştırıldığı 6 çalışmayı içeren bir meta-analizde, letrozol ile canlı doğum oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (59).

Letrozol başlangıç dozu tipik olarak günlük 2,5 mg/gün, klomifen sitrat ise 50 mg/gündür. Tedaviye tipik olarak adetin ilk 5 günü içinde başlanır ve 5 gün devam edilir. Başlangıç dozuyla ovülasyon gerçekleşmezse sırasıyla 2,5 mg-50 mg arttırılırlar. Amerikan gıda ve ilaç dairesi tarafından belirlenen max doz günlük 100 mg ile kadınların %74'ünde ovülasyon meydana gelir (60). Ovülasyon indüksiyon tedavisi altı ovulatuar siklusta veya toplam 12 siklusta sonlandırılmalıdır (61).

Tedavinin izlemi: Tedavinin tamamlanmasından 5 ile 12 gün sonra idrarda LH yükselmesi saptanabilir (62).

Ovülasyon indüksiyonundan sonra foliküller tipik olarak preovulatuar 19 ile 25 mm çapa ulaşırlar.

Dominant folikül gelişir fakat spontan LH yükselmesi olmazsa, hCG folikül matürasyonunun indüklenmesi için kullanılabilir (63).

*Tedaviden önce oral kontraseptif kullanımı önceden var olan hiperandrojenik ortamı düzelttiği için, klomifene dirençli hastalarda klomifenden önce 2 ay olacak şekilde önerilebilir. Ovülasyon ve gebelik oranlarını arttırabilir (64).

Kontrollü over hiperstimülasyonu: Fizyolojik siklusta baskın folikül gelişimini sınırlayan doğal seçilim süreci bypass edilir. Bu, foliküllerin büyümesini uyararak birden fazla oosit elde edilmesini mümkün kılar.

Süperovülasyon sikluslarında klomifen (100 mg x 5 gün) ve gonadotropinler (günlük 150 ile 300 IU) için başlangıçta kullanılan dozlar ovulasyon indüksiyonu dozlarından yüksektir.

Süperovülasyon protokollerinin çoğunda gonodotropinlere menstürel siklusun 2. Veya 3. gününde başlanır (65). Gonodotropinlerin başlangıç dozu siklusun 6. veya 7. gününde over yanıtı ilk olarak E2 düzeyi ve transvajinal USG ile değrlendirilene kadar sabit dozda uygulanır. Gonodotropin dozu bir cevap alındığı görülene kadar 2 ila 4 günde bir günde 50 ile 100 IU arttırılır (66). 10 mm çapa ulaştıktan sonra günde 1,7 mm büyümesi ile birlikte E2 düzeyleri tipik olarak 48 saatte bir ikiye katlanır (67). Endometrial kalınlık >8mm olduğunda ve en az iki folikülün çapı ortalama ≥ 17 ile 18 mm çapa ulaştığında, tipik olarak ovülasyon tetiklenir (68).

Yardımcı Üreme Teknikleri:

İnfertilite nedenine göre uygulanabilecek farklı teknikler olsa da bu başlık altında en sık anılan uygulamalar IUI, IVF, ICSI'dır. IVF ve ICSI da uygulanan basamaklar:

. Prematür LH yükselmesinin önlenmesi
. Folikül büyümesi
. Tedaviye hazırlama
. Yardımcı ilaçlar
. Oosit matürasyonu/ovülasyonun tetiklenmesi
. Oosit toplanması
. Luteal destek
. IVF veya ICSI ile fertilizasyon
. İn vitro embriyo kültürü
. Taze embriyoların kültürü
. Fazla embriyoların dondurulması
. İlk trimester gebelik izlemi

Luteinizan Hormon (LH) Yükselmesinin Önlenmesi: GnRH Agonist ve Antagonist Protokoller

LH yükselmesi veya LH piki, kontrollü over hiperstimülasyonu (COH) sırasında erken foliküler fazda artmış E2 düzeylerine bağlı olarak gerçekleşerek prematür ovulasyona neden olarak IVF süreçlerini olumsuz etkileyebilir. LH piki, olgunlaşmamış oositlerin kaybına ve embriyo kalitesinin düşmesine yol açabilir (69). Bu nedenle LH piki önlenmesi, başarılı bir COH için kritik bir aşamadır. Günümüzde, LH piki önlenmesinde GnRH agonist ve GnRH antagonist protokolleri kullanılmaktadır.

GnRH Agonist Protokolleri ile LH Baskılanması

GnRH agonistleri, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerini uzun süreli uyararak desensitizasyon sağlar. Bu desensitizasyon sonucunda, FSH ve LH salgısı baskılanır ve prematür LH pikleri önlenir. Başlangıçta GnRH agonistleri, hipofizden FSH ve LH salınımında bir "flare-up" etkisi oluşturur. Bu kısa süreli hormon artışı, foliküler gelişimi destekleyebilir. Ancak uzun süreli kullanımda, hipofiz bezindeki GnRH reseptörleri internalize olur ve desensitizasyon gelişir. Bu durum LH salınımının baskılanmasına neden olur (70).

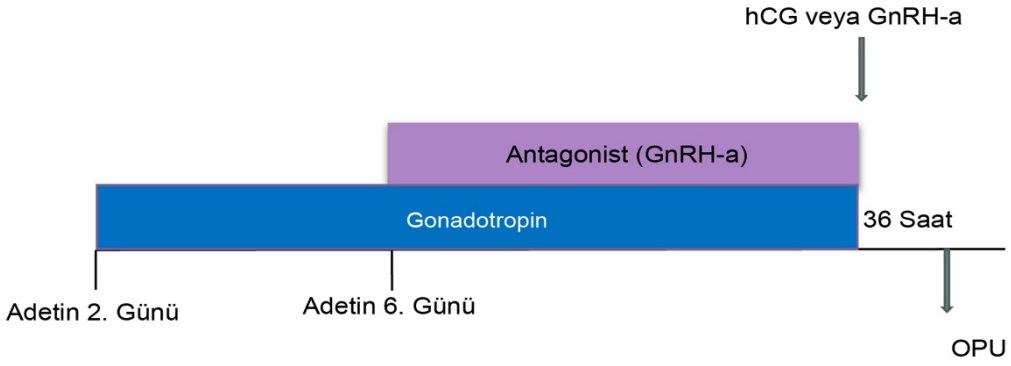
*Uzun Protokolde GnRH agonisti genellikle bir önceki siklusun luteal fazında (21. gün civarında) başlatılır. Bu GnRH agonistlerinin ateşleme etkisini azaltır ve senkron folikül gelişimi sağlamak için endojen FSH salınımını ve dominant folikül seçimini baskılar (70). GnRH uygulamasından 10 ile 14 gün sonra, supresyonun gerçekleştiğini doğrulamak için pelvik USG ile birlikte E2 düzeyi ölçülür ve gonadotropinler eklenir. GnRH agonistine hCG tetikleme gününe (17mm çaptan büyük en az 3-4 folikül varlığı) kadar siklus boyunca devam edilir. (Doz yarıya düşürülebilir veya aynı bırakılabilir) (71) hCG enjeksiyonundan yaklaşık 36 saat sonra oositler toplanır (OPU).

*Kısa Protokolde GnRH agonisti COH ile eşzamanlı olarak başlatılır. Bu protokol, özellikle iyi yanıt veren hastalarda kullanılır. Uzun ve Kısa Agonist protokollerde kullanılan ilaçlar aynı olmakla beraber farklılık ilaçların başlangıç dozu ve başlangıç dönemlerinden kaynaklanmaktadır.

GnRH Antagonist Protokolleri ile LH Baskılanması

GnRH antagonistleri, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerini rekabetçi olarak bloke ederek LH ve FSH salınımını hızla baskılar. Etkisi doz bağımlıdır. Bu yöntem, prematür LH piki oluşumunu hızlı ve etkili bir şekilde önler.

Tek doz uygulamaları, genellikle tedavinin 6. gününde ve folikül çapı 14 mm'ye ulaştığında subkutan yolla gerçekleştirilir. Yapılan doz belirleme çalışmalarında, tek doz uygulamalarında en düşük etkili dozun 3 mg olduğu saptanmıştır. Multiple doz uygulamalarında ise günlük minimum etkili dozun 0,25 mg olduğu belirlenmiştir. Bu uygulama yöntemi, tedavinin 6. gününden itibaren başlatılan **'sabit protokol'** veya en büyük folikül çapının 12-16 mm'ye ulaştığı ya da E2 seviyesinin 600 pg/mL'nin üzerine çıktığı durumlarda başlanan **'esnek protokol'** şeklinde uygulanabilir (72). Antagonist tedavisi, gonadotropinlerle birlikte hCG uygulama gününe kadar sürdürülmekte olup, hCG günü sonrasında takip edilen aşamalar diğer protokollerle benzerlik göstermektedir.



ŞEKİL 5

GnRH Agonist ve Antagonist Protokollerinin Karşılaştırılması ŞEKİL 6

Özellik	GnRH Agonisti	GnRH Antagonisti
Başlangıç Etkisi	Flare-up etkisi (başlangıçta LH artışı)	Hızlı ve doğrudan LH baskılanması
LH Pikini Önleme Süresi	Uzun süreli	Kısa süreli
Tedavi Süresi	Daha uzun	Daha kısa
Yan Etkiler	Menopoz benzeri semptomlar	Daha az yan etki
Hasta Uyumu	Daha düşük	Daha yüksek

YÜT Siklusları Sırasında Tetikleme

Yardımcı Üreme Teknikleri sikluslarında ovulasyonun zamanlanması için hCG (Human Chorionic Gonadotropin) ile tetikleme, oositlerin matürasyonunu sağlamak ve ovulasyon sürecini başlatmak amacıyla uygulanır. hCG, luteinize edici hormon (LH) benzeri bir etki göstererek foliküllerin olgunlaşmasını tetikler (73). Genellikle en az iki folikül çapının ultrasonografide 17-20 mm'ye ulaştığı, endometrial kalınlık ≥ 8mm olduğu durumlarda, serum estradiol (E2) düzeyleri ve folikül sayıları da dikkate alınarak hCG uygulanır (74). hCG'nin standart dozu çoğunlukla 5.000-10.000 IU arasında değişmekte olup, bazı durumlarda rekombinant hCG (250 mcg) de tercih edilebilir (75). Uygulama zamanlaması, oosit kalitesi ve foliküllerden elde edilen olgun oosit sayısını doğrudan etkilediğinden, doğru bir protokolün seçimi tedavi başarısı için kritik öneme sahiptir. Özellikle YÜT sikluslarında aşırı stimülasyona bağlı komplikasyonları önlemek için hCG dozunun bireyselleştirilmesi ve sürecin dikkatle takip edilmesi gereklidir.

Oosit Pick-Up (OPU)

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolü uygulanan hastalarda olgun foliküllerden oositlerin transvajinal ultrason eşliğinde aspirasyon yoluyla elde edilmesi işlemidir. Genel anestezi veya IV sedasyon uygulanabilir (76). IVF-ICSI süreçlerinin temel basamaklarından biri olan OPU, genellikle hCG veya rekombinant LH ile ovulasyon tetiklenmesini takiben 34-36 saat içerisinde gerçekleştirilir. İşlem, steril koşullarda ve sedasyon altında yapılmakta olup, hem hastanın konforunu sağlamak hem de folikül sıvısından maksimum sayıda oosit elde etmek amaçlanır. IVF'in ilk günlerinde, oosit alımı sistematik olarak önce laparotomik sonrasında laparoskopi ile yapıldı. Bunun için cerrahi bir prosedür, genel anestezi ve hastaneye yatış gerekiyordu. 1980'lerin başında transvajinal oosit alımına ilişkin ilk raporlardan sonra oosit alımı neredeyse her zaman transvajinal olarak gerçekleştirilir (77). OPU işlemi sırasında seftriakson gibi proflaktik antibiyotikler önerilir (78). OPU sırasında elde edilen oositlerin sayısı ve kalitesi, embriyo gelişimi ve tedavi başarısı açısından kritik bir öneme sahiptir.

Oosit Kalitesi Sınıflaması

Oositlerin sınıflandırılması, özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) tedavilerinde, oosit olgunluğunu ve fertilizasyon potansiyelini değerlendirmek için oldukça önemlidir. Bu sınıflama, oositlerin olgunluk durumuna ve hücresel yapısına göre yapılır. Temel olarak dört kategoriye ayrılır:

* Metafaz-2 (M2) oositler, fertilizasyon için en uygun aşamaya ulaşmış oositlerdir. İkinci polar cisimciğin (PB2) perivitellin boşlukta gözlemlenmesi, bu oositlerin metafaz-2 evresinde olduğunu doğrular (79).

* Metafaz-1 (M1) Oositler, birinci mayotik bölünme aşamasını tamamlayamamış, yani tam olgunlaşmamış oositlerdir. Perivitellin boşlukta polar cisimcik gözlenmez (79).

* Germinal Vezikül (GV) Oositler mayoz bölünmenin profaz-1 aşamasındaki olgunlaşmamış oositlerdir. Çekirdeklerinde germinal vezikül (GV) adı verilen bir yapı gözlemlenir (79).

* Dejenere oositler, yapısal ve fonksiyonel olarak bozulmuş, fertilizasyon potansiyeli olmayan oositlerdir. Sitoplazma düzensiz bir görünüme sahiptir, granüler veya vakuollü yapı gözlenebilir. Zona pellusida (oositin dış zar tabakası) anormal şekilde kalınlaşmış veya düzensiz olabilir.

M2 oositler embriyo geliştirmek için tercih edilirken, olgunlaşmamış (M1 ve GV) oositlerin uygun koşullarda in vitro olgunlaştırılması denenebilir.

IVF (In Vitro Fertilizasyon) ve ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) ile Fertilizasyon

Semen toplanması ve sperm hazırlanması sonrası, sperm kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonunu hızlandırmak için sperm 3-4 kat medyumda inkübe edilir. Fertilizasyondan önce toplanan oositler medyumda kültüre edilir. Konvansiyonel IVF'te yağ altında bir damla besiyerinde tutulan her bir oosit için 100.000 ile 800.000 motil sperm/mL inseminasyon konsantrasyonu kullanılır (80).

ICSI, bir spermin mikroskop altında özel bir mikroenjeksiyon pipeti aracılığıyla doğrudan oositin sitoplazmasına enjekte edilmesi yoluyla gerçekleştirilen bir fertilizasyon yöntemidir. Bu teknik, erkek faktörü infertilitesinde sperm motilitesi, kapasitasyon defektleri, akrozom reaksiyonu ve/veya spermin zona pellusidaya bağlanma sınırlılıklarını aşmak için kullanılmaktadır (81).

İn Vitro Embriyo Kültürü

Embriyo gelişiminin başlangıçtaki ilk değerlendirmesi, inseminasyondan veya ICSI'den 15 ile 20 saat sonra yapılır, fertilizasyon iki pronükleusun varlığı ve ikinci kutup cisimciğinin atılması ile karakterizedir (82). Kültürdeki 24 ile 30 saatin sonunda embriyolar tekrar klivaj açısından değerlendirilir (83).

Blastokist aşaması, klivaj evresini tamamlayan embriyonun yaklaşık 5-6. günlerde iç hücre kitlesi ve trofoektoderm hücrelerine farklılaşarak bir sıvı dolu kavite (blastosöl) oluşturduğu dönemdir. Bu aşamada embriyonun implantasyon potansiyeli daha yüksek olduğu için blastokist transferi, günümüzde birçok tüp bebek merkezinde tercih edilen bir yöntemdir.

Embriyo Transferi

Embriyo morfolojisi transfer edilecek embriyo için kılavuzdur. Pronükleer embriyolar, dağılımları ve nükleus sayılarına, birinciye göre ikinci kutup cisimciğinin pozisyonu ve klivaj oranlarına göre değerlendirilir (84). Tercih edilen klivaj basamağında embriyoların normal gelişim biçimlerinin özellikleri, 1. Günde erken klivaj, 2. Günde 4 hücre ve 3. Günde 8 hücredir. Embriyo fragmantasyon <%10 olmalı, blastomer boyutları eşit olmalı ve hiç multinükleasyon olmamalıdır (85).

* Blastokist kalitesinin belirlenmesinde Gardner ve Schoolcraft'ın geliştirdiği derecelendirme sistemi yaygın olarak kullanılır. Bu sistemde:

Blastokist ekspansiyon derecesi (1'den 6'ya kadar) sıvı dolu kavitenin büyüklüğüne göre değerlendirilir.

İç hücre kitlesi (ICM) ve trofoektoderm (TE) hücreleri ayrı ayrı kalite açısından sınıflandırılır (86). İç Hücre Kitlesi sıkılık ve hücreselliğe göre A'dan C'ye kadar (A en iyi) evrelendirilir, trofoektoderm ise yapışıklık ve hücreselliğe göre A'dan C'ye kadar (A en iyi) değerlendirilir.

Embriyo Aşaması	Değerlendirme Kriteri	Sınıflama
Klivaj Embriyo	Hücre Sayısı	2. günde: 2-4 hücre 3. günde: 6-8 hücre
	Blastomer Simetrisi	**İyi Kalite:** Blastomerler simetrik **Düşük Kalite:** Blastomerler asimetrik
	Fragmantasyon Derecesi	**%10'dan az:** Yüksek kalite **%10-25:** Orta kalite **%25'ten fazla:** Düşük kalite
Blastosist Embriyo	Ekspansiyon Derecesi	1: Erken blastosist (kavite az) 2: Kavite oluşumu başlamış 3: Tam blastosist (kavite dolu) 4: Genişlemiş blastosist 5-6: Zona çıkışı başlamış/tam
	İç Hücre Kitlesi (ICM)	**A:** Yoğun ve düzenli hücreler **B:** Orta yoğunlukta düzenli hücreler **C:** Seyrek ve düzensiz hücreler
	Trofoektoderm (TE)	**A:** Yoğun ve düzgün hücreler **B:** Orta yoğunlukta düzenli hücreler **C:** Seyrek ve düzensiz hücreler

ŞEKİL 7

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu araştırma, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde IVF/ICSI-ET tedavisi görmüş hastaların verilerinin, etik kurul onayı ve ilgili kurumsal izinler çerçevesinde incelenmesiyle yürütülmüştür.

3.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmamızın örneklemini 2023 yılının 2. Yarısı ve 2024 yılında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'mize başvuran, 18 – 45 yaş aralığındaki, antagonist protokol ile IVF/ICSI-ET tedavisi uygulanmış olan hastalar oluşturmaktadır.

3.3 ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı araştırma türündedir. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü İnfertilite ve Tüp Bebek Kliniği'nde ilgili zaman aralığında ve belirlenen kriterler çerçevesinde çalışmaya katılmaya uygun ve gönüllü hastaların verilerinden anamnez bilgileri, laboratuvar sonuçları, tedavi seyirleri ve prognoz detayları incelenerek toplanan veriler analiz edilmiştir. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus, ektopik gebelik öyküleri, yaşayan çocuk sayıları, infertilite süreleri, infertilite nedenleri, AMH düzeyleri, uygulanan FSH dozları, FSH ile stimülasyon süreleri, hCG ile tetikleme günü bakılan serum E2, P4, LH, P4/folikül sayısı düzeyleri, folikül sayıları, elde edilen oosit sayısı, oositlerin kalitesi, elde edilen toplam embriyo sayıları, klivaj-blastokist evresindeki embriyoların sınıflandırması ve gebelik sonuçları değerlendirildi.

3.4 ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza hasta dahil etme kriterlerimiz; kliniğimizde 2023 2. Yarısı- 2024 yılında antagonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan 18 ile 45 yaş aralığındaki taze transfer yapılan hastalardır. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen bozukluğu olan, ince endometrium veya herhangi bir endometrial patolojisi olan ya da agonist protokol ile IVF tedavisi uygulanan hastalar, embriyo gelişmeyen ya da iki tane embriyo transferi yapılan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

3.5 VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Araştırmamızda veri kaynağı olarak kliniğimiz arşivindeki hasta kayıt dosyalarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışmamıza dahil etme kriterlerine uygun olan hastalar seçilmiştir. Belirlenen hastaların anamnez bilgileri, laboratuvar tetkikleri, embriyoloji laboratuvarı kayıtları ve ilaç tedavi tabelaları incelenerek gerekli bilgiler veri tabanına aktarılmış ve sonrasında ".sav" (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6 VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman Korelasyon testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

3.7 ETİK KURUL İZNİ

Araştırma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 08/11/2024 tarih ve 107 nolu kararı ile etik onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmıştır. Hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

IVF antagonist protokollerinde hCG ile ovulasyonun tetiklendiği gün ölçülen serum E2, P4 ve LH seviyeleri ile folikül sayısı ve P4/folikül sayısının toplam oosit sayısı, oosit kalitesi, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmaya toplam 151 birey katılmıştır.

Antagonist protokol ile IVF tedavisi gören 151 hastanın yaş ortalaması 32,19 ± 5,4 yıl olarak hesaplanmıştır. Ortalama infertilite süresi 4,28 ± 3,35 yıl olarak belirlenmiştir. Bu hastaların ortalama folikül sayısı 8,21, oosit sayısı 6,91 ve ortalama embriyo sayısı 1,23 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Demografik İstatistikler

	Ort.+ SS	Medyan
Yaş	32,19±5,41	32,00
Gravida	0,56±1,05	0,00
Parite	0,11±0,42	0,00
Abortus	0,37±0,76	0,00
Ektopik Gebelik	0,05±0,22	0,00
Yaşayan Çocuk Sayısı	0,11±0,37	0,00
İnfertilite süresi (Yıl)	4,28±3,35	3,00

Tablo 2. Laboratuvar Parametreleri

	Ort.+ SS	Medyan
AMH (ng/mL)	1,87±1,87	1,26
E2 (ng/L)	878,974±678,95	690
P4 (µg/L)	1,12±1,22	0,95
LH (U/L)	4,02±3,00	2,93
FSH Dozu (IU)	3282,281±1382,89	3150,00
Stimülasyon süresi (Gün)	10,45±1,77	10,00
Toplanan Oosit Sayısı	6,91±3,79	7,00
M2 Oosit	5,78±3,34	6,00
M1 Oosit	0,13±0,35	0,00
GV Oosit	0,57±0,98	0,00
DEJ Oosit	1,87±1,87	1,26
Embriyo sayısı	1,45±1,77	1,00

AMH: Anti-Müllerian Hormon, DEJ: Dejenere Oosit, E2: Estradiol, FSH: Folikül Stimülan Hormon, GV: Germinal Vezikül, LH: Luteinize Edici Hormon, M1: Metafaz 1, M2: Metafaz 2, P4: Progesteron

Hastaların infertilite nedenleri arasında en sık rastlanan sebep %54,96 ile düşük over rezervidir (DOR). Daha sonra, %17,88 ile açıklanamayan infertilite, %17,88 ile oligo-asteno-teratospermi (OAT), %4,63 ile DOR + OAT sık görülen infertilite sebeplerini oluşturmaktadır. Hastalarda diğer infertilite nedenleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. İnfertilite Nedenleri Oransal Dağılımı

İnfertilite nedeni	N	%
DOR	83	(54,96)
AÇIKLANAMAYAN	27	(17,88)
OAT	27	(17,88)
DOR + OAT	7	(4,63)
AZOSPERMİ	4	(2,64)
TUBAL FAKTÖR	3	(1,98)

DOR: Düşük over rezervi, OAT: Oligoastenoteratospermi

Tablo 4. hCG Günü Bakılan E2, P4 ve LH Düzeylerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi

		E2 (ng/L)	**P4 (µg/L)**	**LH (U/L)**
Toplam Oosit Sayısı	R	**0,478**	**0,233**	**-0.305**
	P	**<0,001**	**0,004**	**<0,001**
Oosit Kalitesi				
M2 Oosit Sayısı	R	**0,505**	**0,232**	**-0,223**
	P	**<0,001**	**0,004**	**0,006**
M1 Oosit Sayısı	R	0,039	0,106	0,014
	P	0,638	0,195	0,865
GV Oosit Sayısı	R	0,066	-0,041	**-0,250**
	P	0,418	0,614	**0,002**
DEJ Oosit Sayısı	R	0,034	0,072	-0,201
	P	0,678	0,380	0,013
Embriyo Sayısı	R	-0,011	0,040	0,075
	P	0,892	0,629	0,360

DEJ: Dejenere Oosit, E2: Estradiol, GV: Germinal Vezikül, LH: Luteinize Edici Hormon, M1: Metafaz 1, M2: Metafaz 2, P4: Progesteron

Çalışmamızda, E2, P4 ve LH hormon düzeyleri ile oosit gelişim parametreleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre, E2 seviyelerinin toplam oosit sayısı ($\rho=0.478$, $p<0.001$) ve M2 oosit sayısı ($\rho=0.505$,$p<0.001$) ile anlamlı ve pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

P4 seviyelerinin ise toplam oosit sayısı ($\rho=0.233$,$p=0.004$) ve M2 oosit sayısı ($\rho=0.232$,$p=0.004$) ile düşük düzeyde de olsa anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, M1, GV ve DEJ oosit sayıları ile P4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

LH seviyeleri ise toplam oosit sayısı ($\rho=-0.305$,$p<0.001$), M2 oosit sayısı ($\rho=-0.223$,$p=0.006$) ve GV oosit sayısı ($\rho=-0.250$,$p=0.002$) ile negatif korelasyon göstermiştir.

Embriyo sayısı ile incelenen hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 5. hCG Günü Bakılan Folikül Sayısı ve P4/ Folikül Sayısı Düzeylerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi

		FOLİKÜL SAYISI	**P4/FOLİKÜL SAYISI**
Toplam Oosit Sayısı	R	**0,681**	**-0,291**
	P	**<0,001**	**<0,001**
Oosit Kalitesi			
M2 Oosit Sayısı	R	**0,671**	**-0,281**
	P	**<0,001**	**<0,001**
M1 Oosit Sayısı	R	0,013	0,077
	P	0,879	0,349
GV Oosit Sayısı	R	0,218	**-0,192**
	P	0,077	**0,018**
DEJ Oosit Sayısı	R	0,060	0,009
	P	0,462	0,913
Embriyo Sayısı	R	-0,096	0,113
	P	0,242	0,169

DEJ: Dejenere Oosit, GV: Germinal Vezikül, M1: Metafaz 1, M2: Metafaz 2, P4: Progesteron

Çalışmamızda, folikül sayısı ve P4/folikül sayısının oosit ve embriyo sayısı, oosit gelişim parametreleriyle ilişkisini değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0,681$, $p < 0,001$). Benzer şekilde, folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,671$, $p < 0,001$). Ancak, folikül sayısı ile M1 ($r = 0,013$, $p = 0,879$), GV ($r = 0,218$, $p = 0,077$) ve DEJ oosit sayısı ($r = 0,060$, $p = 0,462$) arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

P4/folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0,291$, $p < 0,001$). Aynı şekilde, P4/folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da negatif yönlü anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($r = -0,281$, $p < 0,001$). Bu sonuç, artan P4/folikül sayısının, toplam ve olgun oosit elde etme potansiyelini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

GV oosit sayısı ile P4/folikül sayısı arasında negatif yönlü zayıf fakat anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0,192$, $p = 0,018$).

Ancak, M1 ($r = 0,077$, $p = 0,349$) ve DEJ oosit sayısı ($r = 0,009$, $p = 0,913$) ile P4/folikül sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Embriyo sayısı ile incelenen hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. ($r = -0,096$, $p = 0,242$). ($r = 0,113$, $p = 0,169$).

Tablo 6. B-hCG Negatif ve B-hCG Pozitif grupta demografik veriler, klinik ve laboratuvar parametlerin kıyaslanması

Parametre	B-hCG Neg (n=96)	B-hCG Poz (n=55)	p-değeri
Yaş (yıl)	32.57 ± 5.721	31.55 ± 4.868	0,361
İnfertilite Süresi (yıl)	4.44 ± 3.63	4.00 ± 2.84	0,940
AMH (ng/mL)	1.81 ± 1.64	2.17 ± 2.22	0,302
Stimulasyon Süresi (gün)	10.43 ± 1.81	10.49 ± 1.74	0,615
FSH Dozu (IU)	3355.59 ± 1407.36	3154.32 ± 1342.21	0,463
E2 (ng/L)	846.99 ± 666.71	934.78 ± 702.47	0,252
P4 (µg/L)	0.993 ± 0.494	1.353 ± 1.9099	0,328
LH (U/L)	4.12 ± 3.02	3.84 ± 2.977	0,708
Folikül Sayısı	8.18 ± 4.088	8.27 ± 3.889	0,968
P4/Folikül Sayısı	0.163971332 ± 0.156259288	0.164073918 ± 0.128209937	0,473
Oosit Sayısı	6.51 ± 3.70	7.62 ± 3.89	0,094
M2 Oosit Kalitesi	5.47 ± 3.23	6.35 ± 3.50	0,153
M1 Oosit Kalitesi	0.15 ± 0.38	0.11 ± 0.32	0,626
GV Oosit Kalitesi	0.57 ± 1.08	0.58 ± 0.81	0,298
Dej Oosit Kalitesi	0.09 ± 0.36	0.51 ± 1.49	0,032

AMH: Anti-Müllerian Hormon, DEJ: Dejenere Oosit, E2: Estradiol, FSH: Folikül Stimülan Hormon, GV: Germinal Vezikül, LH: Luteinize Edici Hormon, M1: Metafaz 1, M2: Metafaz 2, Neg: Negatif, P4: Progesteron, Poz: Pozitif

Çalışmamızda kimyasal gebelik ile sonuçlanan ve sonuçlanmayan sikluslar arasında demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Kimyasal gebelikle sonuçlanan (B-hCG +) ve sonuçlanmayan (B-hCG -) sikluslar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 7. B-hCG Negatif ve B-hCG Pozitif grupta infertilite nedenlerinin sıklıklarının kıyaslanması

İnfertilite Nedeni	B-hCG Neg	B-hCG Poz
DOR	53 (55.2%)	30 (54.5%)
Açıklanamayan	14 (14.6%)	13 (23.6%)
OAT	20 (20.8%)	7 (12.7%)
DOR + OAT	5 (5.2%)	2 (3.6%)
Azospermi	1 (1.0%)	3 (5.5%)
Tubal Faktör	3 (3.1%)	0 (0.0%)

DOR: Düşük over rezervi, OAT: Oligoastenoteratospermi, Neg: Negatif, Poz: Pozitif

B-hCG Negatif ve B-hCG pozitif gruplar arasında infertilite nedenlerinin sıklığı karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,767).

Tablo 8: Progesteron: 1 (µg/L)eşiğine göre stimülasyon özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	P<1 **(µg/L)** (n=73)	P>1 **(µg/L)** (n=78)	p
Stimülasyon süresi (gün)	9.91 ± 1.51	11.03 ± 1.86	**<0.001**
FSH dozu (IU)	3100.3 ± 1298.0	3476.7 ± 1451.9	0.157
E2 (ng/L)	657.2 ± 440.5	1116.0 ± 801.6	**<0.001**
LH (U/L)	3.67 ± 2.99	4.39 ± 2.99	0.057
Folikül sayısı	7.65 ± 3.71	8.81 ± 4.24	0.091
Progesteron / Folikül Sayısı	0.100 ± 0.066	0.232 ± 0.176	**<0.001**
Oosit sayısı	6.42 ± 3.89	7.44 ± 3.65	0.076
M2 oosit kalitesi	5.38 ± 3.37	6.22 ± 3.29	0.090
M1 oosit kalitesi	0.10 ± 0.31	0.16 ± 0.41	0.361
GV oosit kalitesi	0.58 ± 0.93	0.58 ± 1.05	0.603
Dejeneratif oosit kalitesi	0.21 ± 0.73	0.29 ± 1.16	0.706

Çalışmamızın bu kısmında, hastalar progesteron düzeylerine göre P4 < 1 (µg/L)ve P4 > 1 (µg/L) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasındaki parametreleri, hormonal düzeyler ve oosit kalite ölçütleri karşılaştırılmıştır. Stimülasyon süresi, E2 seviyesi ve progesteron/folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Stimülasyon süresi, P>1 (µg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. E2 seviyesi, P>1 (µg/L) grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Progesteron/Folikül sayısı, P>1 (µg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 9: Progesteron Seviyesine Göre B-hCG Durumu

Beta HCG Sonucu	P4 < 1 (n=78)	P4 > 1 (n=73)	Toplam (n=151)
Negatif (n, %)	50 (64.1%)	46 (63.0%)	96 (63.6%)
Pozitif (n, %)	28 (35.9%)	27 (37.0%)	55 (36.4%)
Toplam (n, %)	78 (51.7%)	73 (48.3%)	151 (100%)

Progesteron Seviyesine Göre B-hCG Durumu değerlendirmek için Ki-Kare analizi yapılmış olup analiz sonucunda progesteron seviyesi 1 (µg/L) 'nin altında veya üstünde olmasının B-hCG pozitifliği üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür. (p değeri = 0.889)

Tablo 10: Progesteron: 1,5 (µg/L) eşiğine göre stimülasyon özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	P<1.5 **(µg/L)** (n=121)	P>1.5 **(µg/L)** (n=30)	p
Stimülasyon süresi (gün)	10.22 ± 1.75	11.37 ± 1.61	**0.001**
FSH dozu (IU)	3243.9 ± 1375.2	3437.1 ± 1426.6	0.598
E2 (ng/L)	799.3 ± 630.0	1200.4 ± 780.1	**<0.001**
LH (U/L)	3.80 ± 2.87	4.91 ± 3.39	0.101
Folikül sayısı	7.81 ± 3.80	9.83 ± 4.47	**0.020**
Progesteron / Folikül Sayısı	0.138 ± 0.122	0.268 ± 0.188	**<0.001**
Oosit sayısı	6.71 ± 3.78	7.73 ± 3.81	0.182
M2 oosit kalitesi	5.60 ± 3.27	6.57 ± 3.59	0.222
M1 oosit kalitesi	0.12 ± 0.32	0.20 ± 0.48	0.419
GV oosit kalitesi	0.63 ± 1.05	0.37 ± 0.67	0.273
Dejeneratif oosit kalitesi	0.24 ± 1.03	0.27 ± 0.58	0.116

Yapılan istatistik analizde hastalar progesteron düzeylerine göre P4 < 1.5 (µg/L) ve P4 > 1.5 (µg/L) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasındaki stimülasyon parametreleri, hormonal düzeyler ve oosit kalite ölçütleri karşılaştırılmıştır. Stimülasyon süresi, E2 seviyesi, folikül sayısı ve progesteron/folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Stimülasyon süresi, P>1.5 (µg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. E2 seviyesi, P>1.5 (µg/L) grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Folikül sayısı, P>1.5 (µg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. Progesteron/Folikül sayısı, P>1.5 (µg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 11: Progesteron Seviyesine Göre B-hCG Durumu

B-hCG Sonucu	P4 < 1.5 (n=30)	P4 > 1.5 (n=121)		Toplam (n=151)
Negatif (n, %)	14 (46.7%)	82 (67.8%)		96 (63.6%)
Pozitif (n, %)	16 (53.3%)	39 (32.2%)		55 (36.4%)
Toplam (n, %)	30 (19.9%)	121 (80.1%)		151 (100%)

Yapılan Ki-Kare analizi sonucunda progesteron seviyesi 1.5 (µg/L)'nin altında olan hastalarda B-hCG pozitifliği daha yüksek oranda gözlenmiştir**. (**p değeri = 0.032)

Yaptığımız çalışmada IVF yapılan hastalarımızdan B-hCG pozitif saptanan hastaların FKA pozitif görülme oranı %74,54 olarak tespit edilmiştir.

	FKA POZİTİF	FKA YOK	TOPLAM
BETA POZİTİF	41	14	55

Tablo 12: FKA Negatif ve FKA Pozitif grupta demografik veriler, klinik ve laboratuvar parametlerin kıyaslanması

Parametre	FKA Negatif (n=14)	FKA Pozitif (n=41)	p değeri
Yaş (yıl)	32.54 ± 5.55	31.29 ± 5.06	0,279
İnfertilite Süresi (yıl)	4.39 ± 3.53	4.00 ± 2.92	0,923
AMH (ng/mL)	1.89 ± 1.95	2.09 ± 1.66	0,214
Stimülasyon Süresi (gün)	10.55 ± 1.77	10.17 ± 1.79	0,316
FSH Dozu (IU)	3352.3 ± 1384.5	3094.5 ± 1377.8	0,340
E2 (ng/L)	897.7 ± 738.7	828.6 ± 487.9	0,710
P4 (µg/L)	1.04 ± 0.58	1.35 ± 2.15	0,752
LH (U/L)	4.02 ± 2.90	4.03 ± 3.31	0,856
Folikül Sayısı	8.11 ± 3.98	8.49 ± 4.11	0,743
Progesteron / Folikül Sayısı	0.169 ± 0.157	0.151 ± 0.112	0,0975
Oosit Sayısı	6.65 ± 3.84	7.61 ± 3.62	0,149
M2 Oosit Kalitesi	5.61 ± 3.38	6.27 ± 3.24	0,210
M1 Oosit Kalitesi	0.14 ± 0.37	0.12 ± 0.33	0,916
GV Oosit Kalitesi	0.55 ± 1.05	0.63 ± 0.83	0,152
Dejeneratif Oosit Kalitesi	0.15 ± 0.60	0.51 ± 1.54	0,44

Yapılan istatistiğimizde, fetal kalp atımı (FKA) pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, infertilite süresi, AMH, stimülasyon süresi, FSH dozu, E2, P4, LH, folikül sayısı, progesteron/folikül sayısı, toplam oosit sayısı ve oosit kalitesi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Embriyo transferinin blastokist aşamasında yapılmış olmasının, klivaj evresinde yapılan transfere göre gebelik şansının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(87). Çalışmamızda da blast transferi yapılan hastalarımızdan %45,83 ü B-hCG pozitif, klivaj transferi yapılan hastalarımızdan %34,65 ü B-hCG pozitif olarak saptanmış olup yapılan araştırmaları destekler niteliktedir.

	B-hCG NEGATİF	B-hCG POZİTİF	TOPLAM	%
KLİVAJ	83	44	127	34,64
BLAST	13	11	24	45,83
TOTAL	96	55	151	36,42

Tablo 13: Klivaj ve Blast Gruplarına Göre Stimülasyon Özelliklerinin Karşılaştırılması

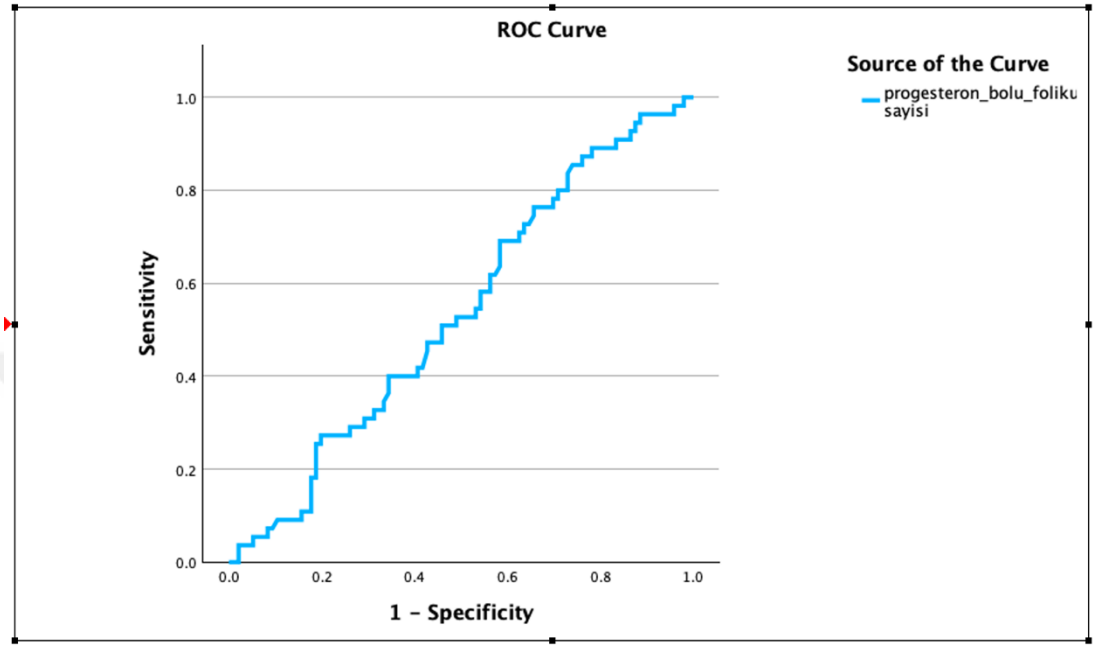
Parametre	Klivaj (n=127)	Blast (n=24)	p
Yaş (yıl)	32.28 ± 5.32	31.75 ± 6.07	0.740
İnfertilite süresi (yıl)	4.25 ± 3.46	4.46 ± 2.93	0.472
AMH (ng/mL)	1.84 ± 1.89	2.50 ± 1.69	**0.031**
Stimülasyon süresi (gün)	10.58 ± 1.78	9.75 ± 1.60	0.037
FSH dozu (IU)	3399.2 ± 1395.8	2663.5 ± 1151.0	**0.022**
E2 (ng/L)	828.3 ± 690.6	1147.2 ± 551.4	**0.003**
LH (U/L)	4.11 ± 3.08	3.56 ± 2.57	0.467
P4 (µg/L)	1.14 ± 1.31	1.04 ± 0.54	0.961
Folikül sayısı	8.04 ± 3.98	9.13 ± 4.08	0.209
Progesteron / Folikül Sayısı	0.171 ± 0.155	0.128 ± 0.078	0.246

Oosit sayısı	6.59 ± 3.61	8.63 ± 4.37	**0.033**
M2 oosit kalitesi	5.52 ± 3.21	7.21 ± 3.75	**0.048**
M1 oosit kalitesi	0.14 ± 0.37	0.08 ± 0.28	0.490
GV oosit kalitesi	0.52 ± 0.90	0.88 ± 1.36	0.386
Dejeneratif oosit kalitesi	0.17 ± 0.62	0.63 ± 1.93	0.307

Bu analizde, hastalar embriyo transfer tipi olarak klivaj ve blast gruplarına ayrılmıştır. Gruplar arasındaki stimülasyon parametreleri, hormonal düzeyler ve oosit kalite ölçütleri karşılaştırılmıştır. AMH seviyesi, stimülasyon süresi, FSH dozu, E2 seviyesi, oosit sayısı ve M2 oosit kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

AMH seviyesi, blast grubunda daha yüksek bulunmuştur. Stimülasyon süresi, klivaj grubunda daha yüksek bulunmuştur. FSH dozu, klivaj grubunda daha yüksek bulunmuştur. E2 seviyesi, blast grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Oosit sayısı, blast grubunda daha yüksek bulunmuştur. M2 oosit kalitesi, blast grubunda daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kimyasal gebelik oranını tahmin etmede hCG günü Progesteron/Folikül sayısı için ROC eğrisi (Şekil 8)



Siklus sonucu B-hCG pozitifliğini predikte edecek, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir P4/Folikül sayısı kestirim değeri (cut-off) saptanması için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ROC Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC - Area Under the Curve): 0.535 olarak bulundu. 0.5'e yakın bir AUC değeri, progesteron/folikül sayısının gebelik öngörme açısından anlamlı bir tanısal değeri olmadığını gösteriyor. Yapılan analizin p değeri 0,462 yani >0,05 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

İnfertilitede antagonist siklusta hCG günü bakılan serum estrodiol (E2), progesteron (P4), luteinize edici hormon (LH), folikül sayısı, progesteron/folikül sayısının gebelik başarısına etkisinin araştırılması için 151 IVF tedavisi alan hasta değerlendirilmiş olup yapılan değerlendirme ve istatistik analizler sonucunda;

Ortalama yaş: 32,19 yıl, infertilite süresi: 4,28 yıl, AMH: 1,87 ng/mL, E2: 8778,97 ng/L, P4:1,12 μg/L LH: 4,02 U/L, FSH dozu: 3282,281 IU, stimülasyon süresi: 10,45 gün toplanan oosit sayısı: 6,91 olarak bulunmuştur. Örneklemimizde en sık infertilite nedeni %54,96 ile DOR olarak görülmüştür. E2 seviyelerinin toplam oosit sayısı ($p<0.001$) ve M2 oosit sayısı ($p<0.001$) ile anlamlı ve pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. P4 seviyelerinin ise toplam oosit sayısı ($p=0.004$) ve M2 oosit sayısı ($p=0.004$) ile düşük düzeyde de olsa anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. LH seviyeleri ise toplam oosit sayısı ($p<0.001$), M2 oosit sayısı ($p=0.006$) ve GV oosit sayısı ($p=0.002$) ile negatif korelasyon göstermiştir.

Folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p < 0,001$). Benzer şekilde, folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,001$).

P4/folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Aynı şekilde, P4/folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da negatif yönlü anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($p < 0,001$).

B-hCG pozitif ve negatif gruplar arasında demografik veriler ve laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

B-hCG pozitif ve negatif gruplar arasında infertilite nedenlerinin sıklığı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,767).

Progesteron düzeylerine göre P4 < 1 μg/L ve P4 > 1 μg/L olmak üzere iki grup kıyaslandığında stimülasyon süresi, E2 seviyesi ve P4/folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Stimülasyon süresi, P>1 μg/L grubunda daha yüksek bulunmuştur. E2 seviyesi, P>1 μg/L grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. P4/Folikül sayısı, P>1 μg/L grubunda daha yüksek bulunmuştur. Progesteron seviyesi 1 μg/L 'nin altında veya üstünde olmasının B-hCG

pozitifliği üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür (p: 0.889). Progesteron düzeylerine göre P>1,5 μg/L ile P<1,5 olarak karşılaştırıldığında stimülasyon süresi, P>1.5 μg/L grubunda daha yüksek bulunmuştur. E2 seviyesi, P>1.5 μg/L grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Folikül sayısı, P>1.5 μg/L grubunda daha yüksek bulunmuştur. P4/Folikül sayısı, P>1.5 μg/L grubunda daha yüksek bulunmuştur. Progesteron seviyesi 1.5 μg/L'nin altında olan hastalarda B-hCG pozitifliği daha yüksek oranda gözlenmiştir **(**p: 0.032). Fetal kalp atımı (FKA) pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, infertilite süresi, AMH, stimülasyon süresi, FSH dozu, E2, P4, LH, folikül sayısı, P4/folikül sayısı, toplam oosit sayısı ve oosit kalitesi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Blastokist ve klivaj transferi kıyaslandığında blastokist transferinde gebelik oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (p>0,05). P4/Folikül sayısı kestirim değeri (cut-off) ROC Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC): 0.535 olarak bulundu. p değeri 0,462 yani >0,05 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur

İnfertilite, günümüzde hem bireysel hem de toplumsal düzeyde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda infertilite vakalarının artış göstermesi, bu konunun tıbbi, sosyal ve psikolojik yönlerini daha fazla gündeme taşımaktadır. İnfertilitenin önemi, sadece biyolojik etkilerle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda aile içi dinamikler, toplumsal normlar ve bireysel psikoloji üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir.

Son yıllardaki infertilite oranlarındaki artışın birkaç temel nedeni bulunmaktadır. İlk olarak, geç yaşta ebeveynlik tercihleri, en belirgin faktörlerden biridir. Nitekim bizim çalışma evrenimizdeki 151 infertil hastanın yaş ortalaması 32,19 olarak bulunmuştur.

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanır. Ancak araştırmamızda, gebelik istemi olup tedavi için başvuran hastaların ortalama infertilite süresi 4,28 ± 3,35 yıl olarak belirlenmiştir.

AMH (Anti-Müllerian Hormon), kadın üreme sisteminde önemli bir rol oynayan ve özellikle yumurtalık fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan bir hormondur. Granülosa hücreleri tarafından salgılanır. AMH üretimi, doğumdan önce başlar ve doğumdan sonra bir süre boyunca belirli bir seviyede devam eder. Daha sonra yaşla birlikte azalır. Özellikle kadınların 40'lı yaşlarının sonlarına doğru, AMH

seviyelerinde belirgin bir düşüş görülür. ESHRE konsensüs kriterlerine göre, <0.5–1.1 ng/mL arasındaki AMH konsantrasyonları düşük over rezervi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ise ortalama serum AMH düzeyi 1,87 ± 1,87 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, AMH'nın güvenilirliği ve sensitivitesi açısından daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen 151 hastanın IVF tedavisi incelendiğinde, ortalama FSH dozu 3282,28 ± 1382,89 IU, ortalama stimülasyon süresi ise 10,45 ± 1,77 gün olarak belirlenmiştir. Uygulanan tedaviler sonucunda tüm hastalarda en az bir embriyo elde edilmiştir. Ancak, bu vakaların yalnızca 55'sinda (%36,4) gebelik elde edilmiştir.

Literatürde infertilite nedenleri incelendiğinde, çiftlerde infertiliteye yol açan faktörlerin %35'inin tubal ve pelvik patolojilerden, %35'inin erkek faktöründen, %15'inin ovulatuar disfonksiyondan, %10'unun açıklanamayan infertiliteden ve %5'inin nadir görülen nedenlerden kaynaklandığı belirtilmektedir. Kadın infertilite etiyolojisi özelinde değerlendirildiğinde ise, ovulatuar disfonksiyon ve tubal-pelvik patolojiler eşit oranlarda (%40) en sık karşılaşılan nedenler olarak saptanırken, açıklanamayan infertilite %10 ve nadir görülen diğer faktörler %10 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda infertilite nedenleri değerlendirildiğinde, en sık karşılaşılan etiyolojik faktörün %54,96 oranıyla düşük over rezervi (DOR) olduğu belirlenmiştir. Bunu sırasıyla, %17,88 ile açıklanamayan infertilite ve %17,88 ile oligo-asteno-teratospermi (OAT) takip etmiştir. DOR ve OAT birlikteliği ise %4,63 oranıyla dördüncü en yaygın infertilite nedeni olarak tespit edilmiştir. Diğer infertilite nedenlerinin ise daha düşük oranlarda görüldüğü belirlenmiştir.

Maksura ve arkadaşlarının 2020 yılındaki çalışmasında yüksek serum E2 seviyeleri ile M2 oosit eldesi ihtimali arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Değer ve ark. (2022) da yaptıkları çalışmada hCG günü E2 seviyelerinin oosit sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (88). Çalışmamızda da E2 seviyelerinin toplam oosit sayısı (ρ=0.478, $p<0.001$) ve M2 oosit sayısı (ρ=0.505,$p<0.001$) ile anlamlı ve pozitif yönde korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.

Genel literatür verilerine göre, progesteron (P4) seviyelerinin artışıyla birlikte IVF başarısının ve gebelik oranlarının azalabileceği öne sürülmektedir (89). 2024 yılında

yapılan son çalışmalar da P4 artışı ile oosit kalite ve sayısında azalma tespit edildi (90). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda P4 düzeylerinin gebelik ve canlı doğum oranları üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı da rapor edilmiştir (88). Ancak aynı zamanda Özkan ve ark. Yaptığı çalışmaya göre progesteron eşik değer 1 μg/L kabul edildiğinde eşik değer üzeri ve altındaki hastalarda fertilizasyon ve implantasyon oranlarında anlamlı bir fark gözlenmediği gösterildi. Ancak eşik değer 1,5 μg/L kabul edildiğinde eşik değer üzerinde implantasyon ve gebelik gerçekleşmedi (101,102). Çalışmamızda ise P4 seviyelerinin toplam oosit sayısı (ρ=0.233,p=0.004) ve M2 oosit sayısı (ρ=0.232,p=0.004) ile düşük düzeyde de olsa anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ancak P4 eşik değeri 1,5 kabul edilerek hastalar gruplandırıldığında eşik eğer altında olan grupta gebelik başarısı (B-hCG pozitifliği) anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür (p:0,032). Belirli bir aralıkta progesteronun yumurtalık yanıtını destekleyebileceği ancak progesteron değeri belirli düzeylerin altında olmasının gebeliğin oluşmasında etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu ilişki klinik anlamda çok güçlü olmadığı için, hastaların bireysel yanıtları göz önünde bulundurularak değerlendirilmeli ve hastaya özgü stimülasyon protokolleri oluşturulmalıdır.

Bilindiği üzere LH hormonu foliküllerin gelişimlerinin erken aşamalarında gereklidir ancak fazla miktarda salgılanması, foliküllerin erken olgunlaşmasına ve prematür luteinizasyona neden olabilir. Hou ve ark. yaptığı literatürdeki bir çalışmada GnRH antagonist protokolünde tetikleme gününde serum LH düzeyleri (5.0–10.0 IU/L) daha yüksek olan hastalarda, daha düşük LH düzeyleri (<1.0 IU/L) olanlara göre daha iyi klinik sonuçlara ulaşıldığı gösterilmiştir (91). Başka bir araştırmada da düşük LH seviyelerinin düşük canlı doğum oranları anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (92). Demirdağ ve ark. yaptığı çalışmada LH <1,2 mIU/ml olan grupta toplanan MII oosit sayısı anlamlı olarak daha düşüktü. Matürasyon oranları ve implantasyon oranları LH <1,2 mIU/ml olan grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü (93). Çalışmamızda da LH seviyeleri ise toplam oosit sayısı (ρ=−0.305, p<0.001), M2 oosit sayısı (ρ=−0.223, p=0.006) ve GV oosit sayısı (ρ=−0.250, p=0.002) ile negatif korelasyon göstermiştir. LH düzeyindeki yüksekliğin, daha az M2 oosit elde edilmesi ile bağlantılı olduğu ortaya konmuştur. Ancak analizimiz sonucunda, LH düzeylerinin

gebelik başarısı (B-hCG pozitifliği ve FKA pozitifliği) üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlendi ($p > 0.05$).

Yeniçeri ve ark. yaptığı çalışmada toplanan oosit sayısı ile ölçülen folikül sayısı, matür oosit düzeylerinin korelasyonunun anlamlı olduğunu göstermiştir (94). Türkyılmaz ve ark. yaptığı çalışmada gebelik pozitif olan grupta antral folikül sayısı ve hCG günü folikül sayısı gebelik negatif olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek olduğunu gösterdiler (95). Bu bulgular, hCG uygulama günü izlenen folikül sayısının, toplanan oosit sayısı ve gebelik başarısı ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda da folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0,681$, $p < 0,001$). Benzer şekilde, folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = 0,671$, $p < 0,001$).

Tokgöz ve ark. P4/folikül sayısı gebelik başarısına etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada gebelik sonuçları açısından P4/folikül sayısının kestirim değeri (cut-off) değerlerinin altında ve üstünde olması arasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (96). Çalışmamızda ise P4/folikül sayısı yükselmesi ile oosit sayısı ve M2 kalite oosit sayısı arasında negatif korelasyon izlendi ($r = -0,291$, $p < 0,001$).

Araştırmacılar kimyasal gebelik oranını öngörmek amacıyla P4/folikül sayısı için eşik değer belirlemek için yapılan ROC eğrisi analizinde yüksek progesteron seviyesini saptamak için folikül sayısı kestirim değerini 9,5 (AUC 0,590, sensitivite %64,4 ve spesifite %51,2) olarak saptamışlardır (97). Bu durumu dikkate alan bu ve diğer yeni çalışmalar, prematür luteinizasyonun tanısı için yüksek P4 değerlerinin yanı sıra estradiol ve folikül sayılarının de dikkate alınması gerektiğini savunmaktadır ve P4/folikül sayısı yeni çalışmalara mevzubahis olmuştur (96, 97). Bu durumu irdeleyen birinci çalışmada; Shufaro ve arkadaşları, hCG günü progesteron düzeyi > 10 nmol/L olan 8649 agonist ve antagonist siklustan oluşan hasta grubunda progesteron/≥14 mm folikül sayısı oranının taze embriyo transferi uygulanan tüp bebek sonuçlarını öngörmedeki yerini araştırmışlardır. Araştırmacılar P4/Folikül sayısı için AUC 0,58 olarak tespit etmişler ve her bir folikülden üretilen progesteron düzeyini yansıtan P4/Folikül sayısının, serum progesteron düzeyinden farklı olarak, devam eden gebelik

sonuçlarıyla ters fakat lineer bir korelasyonu olduğunu ortaya koymuşlardır (98). Çalışmamızda ise B-hCG pozitifliğini öngörecek P4/Folikül sayısı kestirim değeri (cut-off) saptanması için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ROC Eğrisinin Altında Kalan Alan 0.535 olarak bulundu. Progesteron/folikül sayısının gebelik öngörme açısından anlamlı bir tanısal değeri olmadığını gösteriyor. Yapılan analizin p değeri 0,462 yani >0,05 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Çalışmamızda biyokimyasal (B-hCG)-klinik (FKA) gebelik oluşan ve oluşmayan hastalarda demografik (yaş, infertilite süresi) ve laboratuvar parametreleri (AMH, Fsh dozu, E2, P4, LH, Folikül sayısı, P4/Folikül sayısı, oosit sayısı, oosit kalitesi) parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İnfertilite tedavisi sonrası implantasyondan sonra B-hCG pozitif ve negatif olan grup infertilite nedenleri kıyaslandığında anlamlı farklılık görülmemiş olup belirli bir infertilite nedeninden gebelik başarısının etkilenmediği görülmüştür.

Embriyo transferinin blastokist aşamasında yapılmış olmasının, klivaj evresinde yapılan transfere göre gebelik şansının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Glujovsky ve ark. Yaptığı 5821 kadının dahil olduğu çalışmada klivaj transferi sonrası gebelik oranı %31 olarak belirlenmiş olup blast transferi sonrasında bu oran %32-41 arasında olabileceği gösterilmiştir (87). 2021 yılında Zhang ve ark. Yaptığı çalışmada da blast transferi yapılan grupta gebelik başarısının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterildi (99). Çalışmamızda da blast transferi yapılan hastalarımızdan %45,83 ü B-hCG pozitif, klivaj transferi yapılan hastalarımızdan %34,65 ü B-hCG pozitif olarak saptanmış olup yapılan araştırmaları destekler niteliktedir.

Blast ve klivaj transferi yapılan grupları demografik ve laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandığında AMH seviyesi, stimülasyon süresi, FSH dozu, E2 seviyesi, oosit sayısı ve M2 oosit kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Çalışmamızda kimyasal gebelik (B-hCG pozitifliği) ile sonuçlanan-sonuçlanmayan, Fka pozitif-negatif görülen sikluslar arasında progesteron seviyeleri arasında anlamlı

fark izlenmedi. Progesteron eşik değer 1 μg/L kabul edildiğinde stimülasyon süresi, P>1 (μg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. E2 seviyesi, P>1 (μg/L) grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Progesteron/Folikül sayısı, P>1 (μg/L) grubunda daha yüksek bulunmuştur. Progesteron seviyesine göre yapılan B-hCG değerlendirmesi için yapılan analiz sonucunda progesteron seviyesi 1 μg/L 'nin altında veya üstünde olmasının B-hCG pozitifliği üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür (p değeri = 0.889). Progesteron seviyesi eşiği 1,5 μg/L kabul edildiğinde progesteron seviyesi 1.5 μg/L'nin altında olan hastalarda B-hCG pozitifliği daha yüksek oranda gözlenmiştir **(**p değeri = 0.032). Yükselen progesteron seviyelerinin endometriyal reseptiviteyi ve implantasyonu olumsuz etkileyerek gebelik oranlarını düşürebileceği çeşitli araştırmalarda ortaya konulmuştur (98,99,100**).**

Roque ve çalışma arkadaşları, hCG günü ölçülen serum progesteron seviyesinin aynı gün belirlenen ≥14 mm folikül sayısına oranının, tüp bebek tedavisi sonuçlarını öngörmedeki rolünü incelemiştir (97). Araştırmalarında, hCG günü serum progesteron düzeyi <1,5 ng/mL olan 337 antagonist siklus hastası değerlendirilmiştir. Yapılan ROC analizinde, AUC değeri 0,756 (%95 güven aralığı: 0,704–0,807) olarak saptanmış ve kestirim değeri (cut-off) 0,075 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, P4/Folikül sayısının tüp bebek tedavisinde gebelik sonuçlarını öngörmede önemli bir belirteç olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre ise, ROC Eğrisinin Altında Kalan Alan (AUC - Area Under the Curve): 0.535 olarak bulundu. 0.5'e yakın bir AUC değeri, P4/folikül sayısının gebelik öngörme açısından anlamlı bir tanısal değeri olmadığını gösteriyor.

Bu çalışmanın en güçlü yönlerinden biri, tek merkezli olması ve homojen bir hasta grubuyla yürütülmesidir. Tüm olgular aynı infertilite merkezinde, benzer klinik uygulama protokolüyle takip edilmiş; böylece farklı merkezler arası uygulama farklılıklarından kaynaklanabilecek değişkenlikler en aza indirilmiş, elde edilen sonuçların iç tutarlılığı sağlanmıştır. Tüm klinik değerlendirmelerin aynı hekim tarafından yapılmış olması, ovaryan stimülasyon, folikül takibi ve tedavi sürecinde bireysel farklılıkların etkisini ortadan kaldırarak, veriler arasında yorum farkı oluşma olasılığını düşürmüştür. Bu durum çalışmanın standardizasyonunu ve veri güvenilirliğini önemli ölçüde artırmıştır. Benzer şekilde, embriyolojik

değerlendirmelerin tamamı aynı deneyimli embriyolog tarafından gerçekleştirilmiş, böylece oosit kalite sınıflamaları ve embriyo derecelendirmelerinde ortaya çıkabilecek subjektif farklılıklar minimize edilmiştir. Çalışmada kullanılan laboratuvar analizleri, aynı laboratuvar ortamında, aynı kit ve cihazlarla yürütülmüş; serum hormon düzeyleri (E2, P4, LH) standardize bir yöntemle ölçülerek sonuçlar arasındaki karşılaştırmalarda bilimsel geçerlilik ve tutarlılık sağlanmıştır.

Ayrıca, çalışma hem klinik hem laboratuvar hem de embriyolojik açıdan kapsamlı veri analizi içermekte; demografik bilgiler, hormonal profiller, oosit ve embriyo kalitesi gibi çok sayıda değişken bir arada değerlendirilmiştir.

Buna ek olarak, literatürde kesin sonuca ulaşılamamış alanlara-özellikle progesteron düzeyi ve progesteron/folikül sayısının gebelik başarısı üzerine etkilerine- yönelik veri sunulmuş olması, çalışmanın bilimsel katkısını artıran önemli bir unsurdur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları; çalışmamızın başlıca sınırlılıklarından biri, dahil edilen siklus sayısının nispeten az olmasıdır. Bu durum, istatistiksel anlamlılık eşiğini etkileyerek tip II hata riskini artırabilir. Örneklem büyüklüğünün yetersizliği nedeniyle alt grup analizleri gerçekleştirilememiş, ayrıca hastalar ovaryan yanıt düzeylerine göre ayrı kategorilerde analiz edilememiştir. Bu nedenle, elde edilen bulguların daha geniş ve heterojen hasta gruplarında, çok merkezli ve prospektif tasarımlı ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; IVF antagonist sikluslarında hCG ile ovulasyon tetikleme gününde bakılan serum E2, P4 ve LH gibi laboratuvar testlerinin folikül sayısı, P4/folikül sayısı değerlerinin IVF sonuçları açısından fikir verebileceği düşünülmektedir. Ancak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

IVF antagonist sikluslarında, hCG ile tetikleme günü ölçülen serum E2, P4 ve LH düzeyleri, folikül sayısı ve P4/follikül sayısı; oosit sayısı, oosit kalitesi ve gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmaya toplam 151 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş aralığı 20-44 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması **32,19 ± 5,41** yıl olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama infertilite süresi **4,28 ± 3,35** yıl olarak belirlenmiştir. Bu doğrultuda, infertilite süresinin uzamasına neden olan faktörlerin daha ayrıntılı inceleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda yer alan infertil hastaların ortalama serum AMH düzeyi **1,87 ± 1,87** ng/mL olarak tespit edilmiştir. hCG ile tetikleme günü değerlendirilen ortalama serum E2 düzeyi **878,97 ± 678,95** pg/mL, LH düzeyi **4,02 ± 3,00** mIU/mL, P4 düzeyi ise **1,12 ± 1,22** ng/mL olarak belirlenmiştir.

Antagonist protokol ile IVF uygulanan hastalara verilen ortalama toplam FSH dozu **3282,28 ± 1382,89** IU olarak hesaplanmıştır. Ortalama stimülasyon süresi **10,45 ± 1,77** gün olarak tespit edilmiştir. Bu hastalardan elde edilen ortalama oosit sayısı **6,91 ± 3,79**, ortalama embriyo sayısı ise **1,45 ± 1,77** olarak bulunmuştur.

İnfertilite nedenleri incelendiğinde, en sık rastlanan etiyoloji **%54,96** oranında düşük over rezervi (DOR) olarak saptanmıştır. Bunu **%17,88** oranıyla açıklanamayan infertilite ve **%17,88** ile oligo-asteno-teratospermi (OAT) takip etmektedir. **%4,63** oranında DOR ile OAT birlikteliği gözlemlenmiştir. Azospermi ve kriptozoospermi gibi bazı infertilite nedenlerinin ise daha düşük oranlarda görüldüğü belirlenmiştir.

E2 düzeyi ile oosit sayısı, M2 kalitesinde oosit ve embriyo sayısı arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Ancak, E2 düzeyi ile M1, GV ve dejenere kalitedeki oositler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir (**p > 0,05**).

P4 düzeyi ile oosit sayısı, M2 ve GV kalitesindeki oositler ile elde edilen embriyo sayısı arasında düşük düzeyde, ancak pozitif yönlü anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir (**p < 0,05**).

LH düzeyi ile elde edilen oosit sayısı ve M2-GV kalitesindeki oositler arasında orta düzeyde negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Ancak, LH düzeyi ile M1, dejenere oositler ve embriyo sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (**p > 0,05**).

Folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0,681$, $p < 0,001$). Benzer şekilde, folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da güçlü ve pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

P4/folikül sayısı ile toplam oosit sayısı arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0,291$, $p < 0,001$). Aynı şekilde, P4/folikül sayısı ile M2 oosit sayısı arasında da negatif yönlü anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($r = -0,281$, $p < 0,001$).

B-hCG pozitif-negatif, FKA pozitif- negatif gruplar arasında demografik parametreler ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

B-hCG pozitif-negatif grupta infertilite nedenlerinin sıklıklarının kıyaslanmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Blast transferi yapılan hasta grubunda B-hCG pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda blast transferi yapılan grupta AMH ve E2 düzeyi, oosit sayısı ve M2 kalite oosit sayısı daha fazla, FSH dozu da daha az bulunmuştur.

P4>1 ve P4<1 grupları kıyaslandığında stimülasyon süresi, E2 seviyesi ve progesteron/folikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. P4>1 grubunda stimülasyon süresi daha fazla, E2 daha yüksek bulunmuştur.

P4>1,5 ve P4<1,5 gruplarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. P4<1,5 grubunda B-hCG pozitiflik anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda P4/folikül sayısının gebeliği öngörmedeki etkisi araştırılmak için yapılan ROC analizine göre elde edilen **AUC değeri 0.535** olup, bu değerin **0.5'e yakın olması**, söz konusu değişkenin gebelik öngörme gücünün düşük olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular doğrultusunda, progesteron/folikül sayısının tüp bebek tedavilerinde gebelik başarısını tahmin etmede güvenilir bir belirteç olup olmadığını değerlendirmek için daha geniş hasta gruplarında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1) Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 06 Temmuz 2021;326(1):65-76.
2) Cox, C. M., et al. "Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis." *Human Reproduction Open* 2022.4 (2022): hoac051
3) Wasilewski T, Łukaszewicz-Zając M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. Clin Chim Acta. Eylül 2020;508:185-90.
4) Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.
5) Hypogonadotrophic hypogonadism Patients in this category have amenorrhoea and do not show withdrawal bleeding after treatment with progesterone. Because of the limited production of FSH and LH from the pituitary gland, administration of these two gonadotrophins would be regarded as substitution therapy, while the use of GnRH in a pulsatile way constitutes another alternative for ovulation induction.
6) Zhang Y, Wang H, Zhang X, Hao Y, Yang J, Li Y, Feng T, Chen Y, Qian Y. The effects of flexible short protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist on preventing premature ovulation in poor responders. Arch Gynecol Obstet. 2024 Feb;309(2):689-697. doi: 10.1007/s00404-023-07287-z. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38051371; PMCID: PMC10808440.
7) Lawrenz B, Fatemi HM. Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity. Reprod Biomed Online. 2017 Apr;34(4):422-428. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.01.011. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28162937.
8) Kara M, Kutlu T, Sofuoglu K, Devranoglu B, Cetinkaya T. Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome. Iran J Reprod Med. 2012 Jan;10(1):53-8. PMID: 25242975; PMCID: PMC4163264.

9) Aytaç, H., Şahin Güleç, E., İnce, O., Kasapoğlu, H., Yılmaz, Ö., Halksever Özvatan, S., Zeyrek, T., and Yılmaz, B. "GnRH Antagonist Protokolü ve Taze Embriyo Transferi Uygulanan Tüp Bebek Hastalarında Ovülasyonun Tetiklendiği Gün Progesteron/Folikül Oranının Canlı Doğum Oranını Öngörmedeki Rolü" *J Clin Obstet Gynecol* 27.3 (2017): 109-117.
10) Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod. 2005 May;20(5):1144-7. doi: 10.1093/humrep/deh870. Epub 2005 Mar 31. PMID: 15802321.
11) Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril. 2009 Nov;92(5):1520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828144.
12) C. Gnoth, E. Godehardt, P. Frank-Herrmann, K. Friol, Jürgen Tigges, G. Freundl, Definition and prevalence of subfertility and infertility, *Human Reproduction*, Volume 20, Issue 5, 1 May 2005, Pages 1144–1147,
13) M. H. Walker ve K. J. Tobler, "Female Infertility", içinde *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
14) GUTTMACHER AF. Factors affecting normal expectancy of conception. J Am Med Assoc. 1956 Jun 30;161(9):855-60.
15) Patrick Thonneau, Sophie Marchand, Anne Tallec, Marie-Laure Ferial, Béatrice Ducot, Jacques Lansac, Patrice Lopes, Jean-Marie Tabaste, Alfred Spira, Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989)*, *Human Reproduction*, Volume 6, Issue 6, 1 July 1991, Pages 811–816
16) T. J. Lindsay ve K. R. Vitrikas, "Evaluation and treatment of infertility", *Am Fam Physician*, c. 91, sy 5, ss. 308-314, Mar. 2015.
17) Yao M. Clinical Management of İnfertility. 2000. The Advisory Board Company

18) Optimal evalution of the infertile female. Fertil Steril 2006;86 (5 Suppl1): S264-S267
19) Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstural cycle. Fertil Steril 2009;91(2):456-488
20) Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: Current evidence. Obstet Gynecol 2002;100(6):1333-1341
21) Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timig of the 'fertile window' in the menstural cycle: Day spesific estimates from a prospective study. BMJ 2000;321(7271:1259-1262
22) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androjen Excess and PCOS Society criteria fort he polycystic ovary syndrome: The complute task force report. Fertil Steril 2009;91(2):456-488
23) Pallone SR, Bergus GR. Fertility awareness-based methods:Another option for family planning. J am Board Fam Med 2009;22(2):147-157
24) Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstural cycles of normal woman. Obstet Gynecol 2001;97(1);92-96
25) Optimal evalution of the infertile female. Fertil Steril 2006;86 (5 Suppl1): S264-S267
26) Use of clomiphene citrate in women. Fertil Steril 2006;86(5 Suppl1) S187-S193
27) Das S Nardo LG, Seif MW. Proximal Tubal Disease: The place for tubal cannulation . Reprod Biomed Online 2007;15(4):383-388
28) Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, et al. Evaluation of outpaient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: A reprospective, randomized study. Fertil Steril 2000;74(5): 1029-1034
29) Roma Dalfo A, Ubeda B, Ubeda A, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterin abnormalities: A comparison with hysteroscopy. AJR Am J Roentgenol 2004;183(5):1405-1409
30) Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with mullerian anomalies. Curr Opin Obstet Gynecol 2007;19(3):229-237

31) Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility:An updated systematic review of the evidence. Fertil Steril 2009;91(4):1215-1223

32) Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination:A reprospective, randomized study. Hum Reprod 2005-20(6):1632-1635

33) Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Vogiatzi P, Zini A, Arafa M, Agarwal A. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. Life (Basel). 2021 Dec 9;11(12):1368. doi: 10.3390/life11121368. PMID: 34947899; PMCID: PMC8706130.

34) Report on varicocele and infertility. Fertil Steril 2008:90(5 Suppl); S247-S249

35) Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S111–S114.

36) **Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, et al.** Luteinized unruptured follicle syndrome: Incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2006;21(8):2110–2113.

37) Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, et al. *Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure*. Fertil Steril 2010;93(7):2441–2443.

38) *Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success*. Fertil Steril 2008;90(5 Suppl):S172–S173.

39) **Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al.** Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015;30(2):323–330.

40) **Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al.** A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010;94(3):888–899.

41) Age-related fertility decline: A committee opinion. Fertil Steril 2008;90(5 Suppl):S154-S155

42) Age-related fertility decline: A committee opinion. Fertil Steril 2008;90(5 Suppl):S154-S155
43) Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population:Diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductice Technology Clinic Outcomes Reporting System. Fertil Steril 2015;104(3):612-619.e3.
44) Holte J, Brodin T, Berglund L, et al. Antral follicle counts are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction, with superior treatment outcome in women with polycytic ovaries. Fertil Steril 2011;96(3):594-599
45) Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, et al. A prospective, comparative analysis of anti-mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2010;93(3):855-864
46) van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum anti-mullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. Fertil Steril2005;83(4):979-987
47) Kwee J, Schats R, McDonnell J, et al. Evaluation of anti-mullerian hormone as a test fort he prediction of ovarian reserve. Fertil Steril 2008;90(3):737-743
48) **Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al.** Circulating basal anti-mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2007;22(2): 565–570.
49) **Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, et al.** The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003;18(4):700–706.
50) **Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, et al.** Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81(1):35–41.
51) **van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al.** Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2163–2168.

52) **van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al.** Serum anti-mullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril* 2005;83(4):979–987.

53) **Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, et al.** Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: A comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005;20(1):163–169.

54) **Penarrubia J, Peralta S, Fabregues F, et al.** Day-5 inhibin B serum concentrations and antral follicle count as predictors of ovarian response and live birth in assisted reproduction cycles stimulated with gonadotropin after pituitary suppression. *Fertil Steril* 2010;94:2590–2595.

55) **Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, et al.** A prospective, comparative analysis of anti-mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010;93(3):855–864.

56) **Brown J, Farquhar C, Beck J, et al.** Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002249.

57) **Palomba S, Giallauria F, Falbo A, et al.** Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: A 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008;23(3):642–650.

58) **Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al.** Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371(2):119–129.

59) **Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, et al.** Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1492–1500.

60) **Use of clomiphene citrate in women.** *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S187–S193.

61) **Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23(3):462–477.

62) **Jirge PR, Patil RS.** Comparison of endocrine and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril* 2010;93(1):174–183.

63) **Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M, et al.** Luteinized unruptured follicle syndrome: Incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2006;21(8):2110–2113.

64) **Branigan EF, Estes MA.** A randomized clinical trial of treatment of clomiphene citrate-resistant anovulation with the use of oral contraceptive pill suppression and repeat clomiphene citrate treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1424–1428; discussion 1429–1430.

65) **Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al.** Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340(3):177–183.

66) **Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, et al.** Initiation of gonadotropin-releasing hormone antagonist on day 1 as compared to day 6 of stimulation: effect on hormonal levels and follicular development in in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5632–5637.

67) **Baerwald AR, Walker RA, Pierson RA.** Growth rates of ovarian follicles during natural menstrual cycles, oral contraception cycles, and ovarian stimulation cycles. *Fertil Steril* 2009;91(2):440–449.

68) **Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, et al.** A prospective, comparative analysis of anti-mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010;93(3):855–864.

69) **Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB.** Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod* 2007;22(11):2805–2813.

70) **Kadoch IJ, Al-Khadouri M, Phillips SJ, et al.** Spontaneous ovulation before oocyte retrieval in modified natural cycle IVF: Incidence and outcome. *Reprod Biomed Online* 2008;16(2):245–249.

71) **Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, et al.** GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2006;12(4):333–340.

72) **Lainas T, Zorzovilis J, Petsas G, et al.** In a flexible antagonist protocol, earlier, criteria-based initiation of GnRH antagonist is associated with increased pregnancy rates in IVF. *Hum Reprod* 2005;20(9):2426–2433.

73) **Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: Results of a multicenter double-blind study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2607–2618.

74) **Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al.** Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340(3):177–183.

75) A. D'Angelo *vd.*, "Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up", *Hum Reprod Open*, c. 2019, sy 4, s. hoz025, Ara. 2019, doi: 10.1093/hropen/hoz025.

76) Vlahos NF, Giannakikou I, Vlachos A, et al. Analgesia and anesthesia for assisted reproductive technologies. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(3):201–205.

77) **Panayotidis C, Gitas G, Petousis S, et al.** Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4):hoz025. Published 2019 Nov 26. doi:10.1093/hropen/hoz025.

78) Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertil Steril* 2010;94:785–790.

79) P. Astbury, G. N. Subramanian, J. Greaney, C. Roling, J. Irving, ve H. A. Homer, "The Presence of Immature GV− Stage Oocytes during IVF/ICSI Is a Marker of Poor Oocyte Quality: A Pilot Study", *Med Sci (Basel)*, c. 8, sy 1, s. 4, Oca. 2020, doi: 10.3390/medsci8010004.

80) Tournaye H. Management of male infertility by assisted reproductive technologies. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(3):423–435.

81) Pereira N, O'Neill C, Lu V, et al. The safety of intracytoplasmic sperm injection and long-term outcomes. *Reproduction* 2017;154:F61–F70.

82) Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000;73(6):1155–1158.

83) Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 19;5(5):CD002118. doi: 10.1002/14651858.CD002118.pub6. PMID: 35588094; PMCID: PMC9119424.

84) Ambarstsumyan G, Clark AT. Aneuploidy and early human embryo development. *Hum Mol Genet* 2008;17(R1):R10–R15.

85) Papanikolaou EG, D'Haeseleer E, Verheyen G, et al. Live birth rate is significantly higher after blastocyst transfer than after cleavage-stage embryo transfer when at least four embryos are available on day 3 of embryo culture. A randomized prospective study. *Hum Reprod* 2005;20(11):3198–3203.

86) Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: Towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000;73(6):1155–1158.

87) Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 19;5(5):CD002118.

88) Değer, U., Çavuş, Y., Okutucu, G., Peker, N. (2022). hCG Günü Serum Estradiol ve Progesteron Değerleri, Antagonist Protokollü IVF-ICSI Sikluslarında Tedavi Başarısını Etkiler mi?. Dicle Medical Journal, 49(1), 249-255.

89) P. Merviel *vd.*, "Progesterone levels on the human chorionic gonadotropin trigger day affect the pregnancy rates for embryos transferred at different

stages of development in both general and selected IVF/ICSI populations", *BMC Pregnancy Childbirth*, c. 21, s. 363, May. 2021, doi: 10.1186/s12884-021-03832-3.

90) Hokmabadi E, Salahi E, Ghasemi M. The relationship between serum progesterone level on the day of HCG trigger in IVF/ICSI cycles and oocyte maturation and embryo quality: a retrospective observational study. BMC Womens Health. 2024 Dec 30;24(1):673. doi: 10.1186/s12905-024-03535-9. PMID: 39736583; PMCID: PMC11684037.

91) Yanru Hou, Li Tian, Huixin Liu, Jiajia Ai, Yanbin Wang, Huan Shen, "The effect of serum luteinizing hormone on trigger day with a GnRH antagonist protocol in IVF/ICSI treatment" Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine, Volume 1, Issue 4, 2021, Pages 205-210, ISSN 2667-1646

92) Y. Luo *vd.*, "Low Serum LH Levels During Ovarian Stimulation With GnRH Antagonist Protocol Decrease the Live Birth Rate After Fresh Embryo Transfers but Have No Impact in Freeze-All Cycles", *Front Endocrinol (Lausanne)*, c. 12, s. 640047, Nis. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.640047.

93) E. DEMİRDAĞ *Et Al.* , "The Impact of Serum LH levels on the Day of hCG Trigger on IVF Outcomes in Patients Undergoing GnRH Antagonist Protocols," *GAZI MEDICAL JOURNAL* , no.2, pp.171-174, 2022

94) Yeniçeri, Haççe et al. "The Role of Anti-Mullerian Hormone for Determining the Ovarian Reserve of IVF Patients". Cukurova Medical Journal, vol. 42, no. 1, 2017, pp. 19-26

95) Erol Türkyılmaz, S., Türkyılmaz, G., & Api, M. (2018). gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılan açıklanmayan infertil çiftlerde hcg günü endometrial kalınlık ve paterninin tedavi başarısına etkisi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 49(4).

96) Tokgoz VY, Ekici GC, Tekin AB. The efficiency of progesterone/estradiol and progesterone/follicle ratio without elevated trigger-day progesterone levels on the reproductive outcomes of GnRH antagonist IVF/ICSI cycles. Gynecol Endocrinol. 2021 Oct;37(10):885-890.

97) Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S, Checa MA. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles. J Assist Reprod Genet. 2015 Jun;32(6):951- 7.

98) Shufaro Y, Sapir O, Oron G, Ben Haroush A, Garor R, Pinkas H, Shochat T, Fisch B.Progesterone-to-follicle index is better correlated with in vitro fertilization cycle outcome than blood progesterone level. Fertil Steril. 2015 Mar;103(3): 669- 74.e3.

99) Zhang J, Wang C, Zhang H, Zhou Y. Sequential cleavage and blastocyst embryo transfer and IVF outcomes: a systematic review. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Sep 14;19(1):142

100) W. Bo, N. Zhang, L. Wang, Y. Guo, ve H. Wu, "Progesterone levels predict pregnancy outcomes in individuals with fallopian tube associated infertility", *BMC Pregnancy Childbirth*, c. 21, s. 16, Oca. 2021, doi: 10.1186/s12884-020-03495-6.

101) Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Premature luteinization during gonadotropin- releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 2003; 80: 1444–9.

102) Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, Pellicer A. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod 2010; 25: 2092–100.