T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

BAZAL PROLAKTİN DEĞERİNİN İN VİTRO FERTİLİZASYON SİKLUSLARINDAKİ BAŞARI ORANINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Okan Efe

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

BAZAL PROLAKTİN DEĞERİNİN İN VİTRO FERTİLİZASYON SİKLUSLARINDAKİ BAŞARI ORANINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Okan Efe

TEZ DANIŞMANI: Doçent Dr. Belgin Devranoğlu

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2023

TEŞEKKÜRLER

Öncelikle başhekimimiz sayın Doç. Dr. İlhan ŞANVERDİ'ye,

Bilgi ve birikimlerini bizlere aktaran, iyi hekimlik yolunda bizlere önderlik eden ve her biri benim için çok değerli olan Doç. Dr. Çetin KILIÇÇI, Op. Dr. Resul KARAKUŞ, Prof. Dr. Sadık ŞAHİN, Prof. Dr. Oya DEMİRCİ' ye ve diğer tüm hocalarıma,

Hem eğitim sürecimde hem uzmanlık tezi sürecinde her zaman desteğini ve yardımlarını aldığım hocalarım Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU ve Prof. Dr. Enis ÖZKAYA' ya,

Bu süreçte yardımları ile bana büyük kolaylıklar sağlayan hastane çalışanımız Rıdvan ERDEM'e,

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini aldığım başta Dr. Hilal YÜKSEL ve Dr. Buse MARANGOZ olmak üzere eşkıdemlerim ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak bugünlere gelmemde çok büyük fedakarlıklar yapan ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Okan Efe

İstanbul -2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 22
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 37
7. KAYNAKLAR 38

KISALTMALAR

AFC : Antral Folikül Sayısı
AMH : Anti-Müllerian Hormon
DHEAS : Dehidroepiandrosteron Sülfat
PRL : Prolaktin
TESE : Transtestiküler sperm ekstraksiyonu
E2 : Estradiol
FSH : Folikül Stimulan Hormon
LH : Luteinizan hormon
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
hCG : Human Chorionic Gonadotropin
HSG : Histerosalpingrafi
IUI : İntra Uterin İnseminasyon
IVF : İn Vitro Fertilizasyon
ICSI : İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
OPU : Oosit toplanması
TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
TVUSG : Transvajinal ultrasonografi
YÜT : Yardımcı Üreme Tekniği
PKOS : Polikistik over sendromu

TABLOLAR

Tablo 1: İnfertilitenin etyolojik dağılımı 4
Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri 25
Tablo 3: İki grup arasında infertilite nedenlerinin dağılımı 25
Tablo 4: Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması 26
Tablo 5: Grupların IVF tedavisi öncesi hormon parametrelerinin karşılaştırılması 27
Tablo 6: İki grubun over rezerv testlerinin karşılaştırılması 27
Tablo 7: Grupların IVF tedavi siklusu özelliklerinin karşılaştırılması 28
Tablo 8: Grupların IVF tedavi sikluslarının karşılaştırılması 29
Tablo 9: İki grup arasında transfer edilen embriyoların kalitesinin karşılaştırılması ... 30
Tablo 10: Grade 3 embriyo transferi oranlarının karşılaştırılması 30
Tablo 11: Gebelik oranlarının karşılaştırılması 31
Tablo 12: İki grubun canlı doğum, abortus ve implantasyon başarısızlığı sayılarının karşılaştırılması 31

ŞEKİLLER

Şekil 1: İnfertilite nedenlerinin toplam dağılımı 26
Şekil 2: İki grup arasında uygulanan toplam gonodotropin dozu karşılaştırılması 28
Şekil 3: İki grup arasında gonodotropin gün sayısının karşılaştırılması..... 29

ÖZET

Amaç: Bu çalışma bazal prolaktin değeri hafif-orta dercede yüksek olan olgular ile normal sınırlarda olan olguların, in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarındaki başarı oranını karşılatırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 2017-2021 yılları arasında İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesine başvuran, bazal prolaktin değeri 5 ng/mL ile 60 ng/mL arasında olan ve IVF tedavisi alan toplamda 395 infertil hasta dahil edildi. Bazal prolaktin değeri 5-20 ng/mL arasında olan 197 hasta kontrol grubu 20-60 ng/mL arasında olan 198 hasta vaka grubu olarak ayrıldı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, infertilite nedenleri ve süreleri, over rezerv tetleri, son 12 ay içerisinde en az 2 kez değerlendirilen prolaktin değerleri, IVF siklusu sürecinde verilen gonodotropin süresi ve toplam dozu, HCG enjeksiyonu öncesi estradiol düzeyleri ve endometrial kalınlıkları, MII oosit sayısı ve oranları, fertilizasyon oranları, embriyo gradeleri, transfer günü, transfer edilen embriyo sayısı, gebelik oranları implantasyon başarı oranları ve canlı doğum oranları kaydedildi. Toplanan tüm veriler istatistiksel olarak analiz edilerek gruplar IVF tedavi sonuçları ve gebelik başarısı açısından kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 395 hastanın yaş ortalaması 30.5±4.3 yıl, ortalama infertilite süresi 5±3 yıl, ortalama deneme sayısı 1.5±0.7 olarak saptandı. İnfertilite nedenlerinin dağılımı gruplar arasında benzerdi. Gruplar arasında over rezervini gösteren hormon parametreleri(FSH, E2, AMH) ve AFC açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların TSH değerleri çalışma grubunda ortalama 2 mIU/mL±1 iken kontrol grubunda 1.7 mIU/mL±0.8 olarak saptandı ve çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. ($p<0.05$). Toplam gonodotropin dozu, hCG enjeksiyonu öncesindeki E2 seviyesi ve endometrial kalınlıkları, toplam oosit sayısı, MII oosit oranı ve fertilzasyon oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Toplam gonodotropin gün sayısı ise çalışma grubunda az bir farkla ancak anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Grade 3 embriyo gelişimi

çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Hiperprolaktineminin grade 3 embriyo gelişiminde bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı [odds ratio 6,8](%95 CI 1,5-30,7 p=0.004). Çalışma ve kontrol grupları arasında gebelik oranları, canlı doğum sayıları, abortus sayıları ve implantasyon başarısızlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Bazal prolaktin yüksekliği olan grupla normal prolaktin seviyelerine sahip iki grubun IVF sikluslarını karşılaştırdığımızda tedavi özellikleri, hormon parametreleri ve başarılı gebelik oranları benzer bulunmuştur. Hipotiroidi olgularında prolaktin yüksekliğine daha sık rastlandığı saptanmıştır. Hiperprolaktinemi olgularının ovulasyon indüksiyonuna daha geç cevap verdiği ve bu grupta grade 3 embriyo gelişiminin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla hiperprolaktineminin kötü embriyo gelişimi ile ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hiperprolaktinemi, İn Vitro Fertilizasyon, İnfertilite

ABSTRACT

Objectives: This study was conducted to compare the success rate in in vitro fertilization (IVF) cycles of cases with mild-moderate baseline prolactin levels and those with normal limits.

Materials and Methods: In this study a total of 395 infertile patients were included who applied to the IVF Unit of Istanbul Zeynep Kamil Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital between 2017-2021, whose basal prolactin value was between 5 ng/mL and 60 ng/mL and who received IVF treatment. Patients were divided in to two groups , 197 patient with basal prolactin levels of 5-20 ng/mL and 198 patients with basal prolactin levels of 20-60 ng/ml. The files of the patients were evaluated retrospectively. With this retrospective evalution, we recorded; patients' age, causes and duration of infertility, ovarian reserve tests, prolactin values evaluated at least twice in the last 12 months, gonadotropin duration and total dose given during the IVF cycle, estradiol levels and endometrial thickness before HCG injection, MII oocyte count and ratios, fertilization rates, embryo grades, transfer day, number of embryos transferred, pregnancy rates, implantation success rates, and live birth rates. All collected data were analyzed statistically and the groups were compared in terms of IVF treatment results and pregnancy success.

Results: 395 patients who were included to the study had a mean age of 30.5±4. mean infertility duration was 5±3 years, mean number of trials was 1.5±0.7. The distribution for infertility causes were similar between groups. There was no significant difference between the groups in terms of hormone parameters showing ovarian reserve.(FSH, E2, AMH) and AFC. While the mean TSH levels of the patients in the study group were 2 mIU/mL±1 it was 1.7 mIU/ml±0.8 in the control group and which was significantly higher in the study group ($p<0.05$) . Grade 3 embriyo development was found to be significantly higher in the study group($p<0.05$). It was concluded that hyperprolactinemia is a risk factor for grade 3 embryo development [odds ratio 6.8](95% CI 1.5-30.7 $p=0.004$). There was no significant

difference between the study and control groups in terms of pregnancy rates, number of live births, number of abortions and implantation failure.

Conclusion : When we compared the IVF cycles of the study group and control group; we have found that treatment characteristics, hormone parameter, and successful pregnancy rates were found to be similar. We found that group that cases with hiperprolactionoma is less sensitive to ovulation induction and this group has a higher chance of grade 3 embryo development.

With these findings, it was concluded that basal prolactin elevation may be related to poor embryo development in IVF cycles.

Keywords : Hyperprolactinemia, In Vitro fertilization, Infertility

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prolaktin (PRL) polipeptit yapılı bir hormondur ve ilk kez 1970'li yıllarda tanımlanmıştır (1). Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salınır. Temel görevi meme gelişimini uyarmak, süt proteinlerinin sentezinin ve süt yapımının artmasını sağlamaktır. Salgılanması feedback mekanizmaları ile kontrol edilir. Serum PRL yüksekliği hipotalamik dopamin sentezini uyararak portal kandaki dopamin konsantrasyonunu artırır; artan dopamin seviyeleri PRL salgısını azaltır (2). Bu amaçla prolaktin yüksekliği ile gelen olgularda dopamin agonistleri çoğu zaman birinci basamak tedavidir. Aynı zamanda prolaktin yüksekliği, GnRh ve gonodotropinler üzerine negatif etki yaparak amenore ve infertilite sebebi olabilir. Bununla beraber çok yüksek olmayan prolaktin değerleri tek başına amenore ve infertilite nedeni değildir ve insidental olarak saptanır. Bunların çoğu asemptomatik ve benign durumlardır ve sıklıkla tedavi gerektirmez.

Hiperprolaktineminin LH sekresyonunu baskılaması, anovulasyona ve luteal faz kısalmasına neden olmaktadır. Bu etkileri nedeniyle uzun süredir fertiliteye zararlı olduğu düşünülmektedir (3). Ancak IVF'te oosit olgunlaşması eksojen gonodotropinler ile indüklenir ve progesteron takviyeleri ile luteal faz desteklenir. Bu sebeplerle IVF tedavileri prolaktinin üreme üzerindeki pozitif veya negatif anlamdaki etkilerini gözlemlemek adına ideal bir fırsat sağlar (4).

İnfertilite sağlıklı çiftlerde 35 yaş altında korunmasız ve düzenli cinsel birlikteliğe rağmen 12 ay boyunca gebelik elde edilememesi durumudur. Artan yaşla birlikte kadınlarda oosit rezervi ve kalitesinde düşme, erkeklerde sperm kalitesinde düşme nedeniyle etyolojik araştırmanın 35 yaş üzerindeki olgularda 6 aylık sürede gebelik elde edilememesi durumunda yapılması klinisyenler tarafından yaygın olarak kabul gören bir kanıdır. Sağlıklı çiftlerde 1 yıl içinde korunmasız ve düzenli ilişki sonrası gebelik oranı %85-90 seviyelerindedir. İnfertilite bu popülasyonda %10-15'lik bir dilimi kapsamaktadır (5).

İnfertilite nedeniyle kliniklere başvuran çiftlerde anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak etyolojik faktör belirlenmeli ve uygun tedavi yöntemi seçilmelidir. Artan sosyoekonomik düzey ile birlikte çiftler fertilite isteklerini ertelemekte ve ilerleyen yaşla birlikte azalan

fertilite nedeniyle infertilite kliniklerine olan başvurularda artış gözlenmektedir. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinde ovulasyon indüsiyonunu takiben düzenli cinsel ilişki önerilmesi, intrauterin inseminasyon ve in vitro fertilizasyon sıklıkla uygulanan yöntemlerdir. Tedavi yöntemi belirlenirken etyolojik faktör en önemli belirleyici olmaktadır. Tedavi süresi, şekli ve ekzojen ajanların dozu her hasta için bireyselleştirilmeli ve maliyet de göz önünde tutulmalıdır.

Bu çalışmamızın amacı kliniğimize 2017-2021 yıları arasında infertilite nedeniyle başvuran ve IVF tedavisi uygulanan hastalarda bazal prolaktin değerinin başarı oranlarına etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFERTİLİTE

İnfertilite sağlıklı çiftlerde 35 yaş altında korunmasız ve düzenli cinsel birlikteliğe rağmen 12 ay boyunca gebelik elde edilememesi durumudur. Artan yaşla birlikte kadınlarda oosit rezervi ve kalitesinde düşme, erkeklerde sperm kalitesinde düşme nedeniyle etyolojik araştırmanın 35 yaş üzerindeki olgularda 6 aylık sürede gebelik elde edilememesi durumunda yapılması klinisyenler tarafından yaygın olarak kabul gören bir kanıdır. Sağlıklı çiftlerde 1 yıl içinde korunmasız ve düzenli ilişki sonrası gebelik oranı %85-90 seviyelerindedir. İnfertilite bu popülasyonda %10-15'lik bir dilimi kapsamaktadır (5).

İnfertilite nedeniyle başvuran çiflerde eğer hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, en az bir gebelik oluşması halinde sekonder infertilite söz konusudur.

Artan sosyoekonomik düzey ile birlikte çiftler fertilite isteklerini ertelemekte ve ilerleyen yaşla birlikte azalan fertilite nedeniyle infertilite kliniklerine olan başvurularda artış gözlenmektedir (6).

Yardımcı üreme tekniklerindeki başarıyı etkileyen pek çok faktör mevcuttur. Etyolojik neden en önemli faktör olarak görünmektedir. İleri yaşla birlikte düşen kadınlarda oosit sayısı ve kalitesi, erkeklerde sperm sayısı ve kalitesi bu faktörlerin başında gelmektedir. Bunların yanında tubal faktör, endometrial ve uterin nedenler, endometrioma ve endometriozis, polikistik over sendromu, servikal nedenler ve açıklanamayan infertilite diğer etyolojik faktörlerdir.

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinde ovulasyon indüsiyonunu takiben düzenli cinsel ilişki önerilmesi, intrauterin inseminasyon ve in vitro fertilizasyon sıklıkla uygulanan yöntemlerdir. Tedavi yöntemi belirlenirken etyolojik faktör en önemli belirleyici olmaktadır. Tedavi süresi, şekli ve ekzojen ajanların dozu kapsamlı bir değerlendirme sonrasında her hasta için bireyselleştirilmeli ve maliyet de göz önünde tutulmalıdır.

İnfertilitenin Nedenleri

Başarılı bir gebelik için ovulasyonun olması, ovumun tuba uterinada sperm ile birleşerek fertilizasyonun gerçekleşmesi, fertilize olan ovumun endometrial

kaviteye taşınması ve implantasyonu gerçekleşmelidir. Erkek açısından bakacak olursak yeterli sayı, morfoloji ve hareketlilikte spermin periovulatuar dönemde servikste depolanmış olması gerekmektedir. Bunların herhangi bir aşamasındaki aksaklık başarısız bir gebelik denemesine neden olacaktır.

İnfertiliteye üçte bir oranında kadın faktör, üçte bir oranında erkek faktör ve kalan üçte birlik oranda her iki faktörün neden olduğu söylenebilir. İnfertiliteye neden olan çeşitli faktörlerin sıklığı tablo 1'de gösterilmiştir (7,8).

Tablo 1: İnfertilitenin etyolojik dağılımı

Erkek faktör	%25
Ovulatuar	%27
Tubal/Uterin	%22
Açıklanamayan	%17
Diğer	%9

İnfertilitenin etyolojisi belirlenirken, öykü, fizik muayene, laboratuar testleri, görüntüleme ve cerrahi tekniklerden faydanılabilir. Cerrahi teknikler rutin olarak değil, organik patolojileri olan veya diğer görüntüleme tekniklerinin yetersiz olduğu durumlarda seçilmiş hasta gruplarında tercih edilmelidir. 1 ay boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan kadınlar değerlendirmeye adaydır. Ancak bazı durumlarda değerlendirme daha erken sürede önerilebilir. Bu durumlar;

- Ovaryan/ tubal cerrahi öyküsü olanlar
- Bilinen geçirilmiş pelvik enflamatuar hastalığı olanlar
- Amenore tarifleyen hastalar
- 35 yaş üzeri hastalar
- Bilinen endometrioma/endometriozis patolojileri olan hastalar
- Kemoterapi/ radyoterapi alacak hastalar
- Erkekte kötü sperm kalitesi olan hastalar

Değerlendirmeye her zaman öykü ve fizik muayene ile başlanmalı, laboratuar, görüntüleme teknikleri ikinci ve üçüncü basamak tetkikler olmalı, cerrahi teknikler diğer yöntemlerin yetersiz kaldığı veya tedavi edici cerrahi prosedürlerin uygulanacağı hasta gruplarında seçilmelidir.

Öykü ve Fizik Muayene

Kliniğe başvuran olgularda ilk yapılması gereken daima detaylı bir anamnez ve fizik muayenedir. Mutlaka çiftlerin birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Çiftlerin düzenli ve korunmasız cinsel ilişkilerinin olup olmadığı sorgulanmalı ve infetilite süresi belirlenmelidir. Detaylı bir tıbbi, cerrahi ve jinekolojik anamnez ve ardından fizik muayene ile çiftler değerlendirilmelidir. Doğru bir anamnez ve fizik muayene klinisyene etyoloji açısından oldukça faydalı bilgiler sağlamakta ve yol gösterici olmaktadır.

Anamnezde kadınlarda;

- Korumasız ve düzenli cinsel ilişkinin olup olmadığı ve infertilite süresinin belirlenmesi
- Kontraseptif kullanım öyküsü
- Gravida, parite ve varsa gebelik öyküsü
- Menstrüel siklusun süresi ve özellikleri
- Dismenore varlığı ve şiddeti
- Geçirilmiş pelvik enfeksiyon veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü
- Madde kullanımı (sigara, alkol vb.)
- Sistemik hastalıkları ve ilaç kullanımı
- Geçirilmiş jinekolojik operasyon öyküsü

Erkeklerde;

- Erektil disfonksiyon
- Geçirilmiş ürolojik ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü
- Geçirilmiş ürolojik operasyon öyküsü
- Tek veya iki taraflı inmemiş testis öyküsü
- Sistemik hastalıkları ve ilaç kullanımı
- Madde kullanımı (sigara, alkol vb.) sorgulanmalıdır.

İkinci olarak fizik muayene yapılmalıdır ve etyolojik nedenlere yönelik ipuçları belirlenmelidir. Fizik muayenede yapılması gerekenler kadınlarda;

- Vücut kitle endeksinin belirlenmesi

- Sekonder seks karakterlerinin gelişimi
- Vajen ve serviksin spekulum ile değerlendirilmesi
- Pelvik veya abdominal hassasiyet varlığı ve palpasyonla pelvik kitle araştırılması
- Tiroid bezinin muayenesi
- Hiperandrojenizm bulgularının varlığı (hirşutizm, virilasyon, akne vb)
-

Erkeklerde;

- Testis volümü ve hassasiyet varlığı
- Hipopadias varlığı
- Sakal büyümesi, aksiller ve pubik kıllanma miktarları
- Jinekomasti varlığı araştırılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

Bu testleri hormonal, serolojik ve hematolojik testler şeklinde gruplayabiliriz. Hormonal testler adetin 2-4. günlerinde istenir. Hipotalamo-hipofizer-gonodal sistem hakkında, over rezervi hakkında ve hiperandrojenizm hakkında oldukça faydalı bilgiler elde edilir. İstenen rutin hormonal testler; folikül stimüle edici hormon(FSH), luteinize edici hormon(LH), estradiol(E2), tiroid stimüle edici hormon(TSH), prolaktin(PRL)'dir. Düşük over rezervinin teyit edilmesi amacıyla antimüllerian hormon(AMH) eklenebilir. Hiperandrojenizmden şüphelenilen olgularda ek olarak serbest testesteron, 17-OH-progesteron, dehidroepiandrosteron sülfat(DHEA-S) tetkiklere eklenebilir. Progesteron ise yalnızca mid-luteal dönemde ovulasyon teyidi için kullanılmaktadır.

Serolojik testlerden HbsAg, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV rutin olarak istenmektedir. Yine tam kan ve kan grubu rutin istenen laboratur tetkiklerindendir.

Görüntüleme Teknikleri

Görüntüleme tekniklerinde sonografi ilk tercih edilen yöntemdir. Transvajinal sonografi pelvik patolojileri(ovaryan kitleler, hidrosalpenks, tuba-ovaryan apse vb.) ve uterusu değerlendirmede transabdominal sonografiye belirgin üstünlük sağlar.

Yine transvajinal sonografi ile antral folikül sayımı yapılarak over rezervi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Uterin anomaliler ve endometrial kavitedeki patolojiler sonografi ile büyük oranda saptanabilir. Uterin kaviteyi değerlendirmek için salin-infüzyon sonografi kullanılması son derece önemli bilgiler sunar. Endometrial kavitedeki kitleleri göstermede ve ayırıcı tanılarında histerosalpingografi(HSG)'den daha duyarlı bulunmuştur (9). Ayrıca HSG'ye göre daha az ağrılıdır ve radyasyon söz konusu değildir. Ancak sonografi tubal pasaj hakkında bilgi vermez.

Histerosalpingografi menstrasyonun bitimini takiben ideal olarak ilk 5 gün içinde yapılmalıdır. Uterin kavite içine yerleştirilen bir kanül ile kontrast madde kaviteye verilir. Direk grafi ile elde edilen seri görüntülerde önce uterin kavitenin dolumu ardından tuba uterinaların dolumu ve son olarak peritoneal kaviteye kontrast madde geçişi gözlenir. Uterin anomaliler hakkında fikir vermesi, endometrial kavite anormalliklerini saptamada, tubal patolojileri ve tubal pasajı göstermekte oldukça başarılı olması nedeniyle çoğu zaman infertil kadınlara rutin uygulanan testlerden olmuştur. Kontrast madde verilmesi sırasında tubaların kornual kısımlarında spazm gelişmesi proksimal tubal tıkanıklık izlenimi verebilmektedir. Bu durumda laparoskopi altında tubal pasaj kontrolü(kromopertubasyon) yapılmalıdır.

Cerrahi Teknikler

Cerrahi tekniklerden infertilitede laparoskopi ve histereskopi sık kullanılan iki yöntemdir. Histereskopi uterin kavitenin endoskopik olarak değerlendirilmesini ve varsa endometrial patolojilerin cerrahi tedavisinin yapılmasına imkan tanır. Kaviteye yönelik patolojilerin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Tanısal amaçlı yapılan histereskopi muayenehane koşullarında yapılabilirken cerrahi işlem uygulanacak hastalara ameliyathane koşullarında anestezi altında işlem uygulanmalıdır.

Laparoskopi pelvik patolojilerin doğrudan görüntülenmesini sağlaması nedeniyle altın standart yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeniyle ilk basamak yöntem değildir. HSG ile tubal pasajın değerlendirilemediği olgularda kromopertubasyon uygulanabilir. Adneksiyal/pelvik kitle, pelvik enfeksiyon, pelvik adezyonlar ve endometriozis olgularında cerrahi tedavi olanağı sunması açısından bu grup hastalarda tercih edilmesi yardımcı üreme sikluslarındaki başarı şansını

arttırması açısından önemlidir. Uterin anomali veya endometrial kavitedeki patolojilerin saptanması ve tedavisinde histereskopi ile aynı seansta uygulanabilir. Endometrial kaviteye yönelik yapılan histereskopik cerrahilerde uterin rüptür ihtimalini azaltmak için laparoskopi kılavuzluk edebilir.

İnfertilite Etyolojisini Belirlemeye Yönelik Testler

Over Rezervi

Over rezervinin değerlendirilmesi ilk basamakta yapılması gereken işlemlerden biridir. Over rezervini belirleyen çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemler FSH ve E2 değerleri, AMH değeri, transvajinal sonografi ile antral folikül sayımı, İnhibin-B ölçümü ve klomifen sitrat uyarma testidir.

a) FSH ve Estradiol Ölçümü

FSH, hipotalamustan pulsatil GnRH salınımı sonucu hipofizden salgılanan glikoprotein yapıdaki bir hormondur. Salgılanması estradiol ve İnhibin-B'nin negatif feed back mekanizmalarıyla düzenlenir. Erken foliküler dönemde(adetin 2-4. günlerinde) FSH ölçümü over rezervinin belirteci olarak kullanılır (10). Bazal FSH değerinin 10 ıu/L'nin üzerinden olması azalmış over rezervinin göstergesidir (11). FSH'ın E2 ile kombine edilmesi maskelenmiş düşük over rezervini göstermede kullanılır. Foliküler fazın erken dönemlerinde yükselen E2 negatif feed back etki ile FSH salınımını baskılayabilir. Bu da olası bir düşük over rezervinin gizlenmesine neden olabilir. E2'nin referans değerleri laboratuarlar arasında değişiklik gösterebilir. Bizim kliniğimizde erken foliküler dönemde 60pg/mL üzerindeki E2 değerleri saptandığında FSH düzeyi normal aralıkta olsa dahi over rezervini değerlendirmede ek tetkiklere başvurulmaktadır.

b) İnhibin-B

İnhibin-B granuloza hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapılı bir hormondur. E2 ile birlikte FSH üzerine negatif feed back etki ederek salgılanmasını düzenler. Siklus süresince E2 benzeri dalgalanmalar göstermesi nedeniyle erken foliküler fazda ölçülmesi gerekmektedir. FSH ve E2 ölçümüne üstünlüğü olmaması

ve ekstra katkısı olmaması nedeniyle günümüzde kullanılan bir belirteç olmaktan çıkmıştır.

c) Antimüllerian Hormon

AMH erkek fetüslerde gonadlardan salgılanarak müllerian sistemin gelişiminin engellenmesi erkek tipi iç genital farklılaşmanın sağlanmasında görev alır. Kadınlarda ise preantral foliküllerde granüloza hücrelerinden sınırlı miktarlarda üretilir (12). Over rezervinin bir göstergesi olarak son dönemlerde kullanımı artan bir moleküldür (13). Siklus süresinde miktarında dalgalanmalar olmaması nedeniyle her hangi bir zamanda ölçülebilir. Düşük over rezervini göstermede FSH ve E2 seviyelerinde görülen değişikliklerden daha erken dönemde düzeylerinin düşmesi erken tanıya olanak tanır. Hansen ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmanın sonuçları FSH ve İnhibin-B ölçümlerine kıyasla AMH değerinin primordiyal folikül sayısı ile daha güçlü bir korelasyonu olduğunu düşündürmüştür (14). AMH değerinin 1'in altında olması düşük over rezervini göstermede önemli bir belirteç olarak değerlendirilir.

d) Klomifen Sitrat Uyarma Testi

Klomifen sitrat non-steroid yapıda, östrojen reseptör modülatörü olarak etki gösteren bir moleküldür. Over rezervini değerlendirmede ilk basamak tetkikler arasında değildir. Erken foliküler fazda normal sınırlarda ölçülen FSH değeri genellikle yeterlidir. Ancak sınırda olan FSH değerlerinde klomifen sitrat uyarma testinden faydalanılabilir. Siklusun 5-9 günleri arasında oral yolla 100 mg klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. Günü ve 10. günlerinde ölçülen FSH değerleri karşılaştırılır. Bu zaman arasındaki FSH artışı düşük over rezervinin bir göstergesidir.

e) Antral Folikül Sayımı

Erken foliküler fazda transvajinal sonografi ile antral folikül sayımı over rezervini belirlemede kullanılan bir diğer yöntemdir. Ovulasyon indüksiyonuna cevabı öngörmede kullanılabilirliği gösterilmiştir (15). Overlerdeki 2-10 mm boyutları arasındaki foliküller sayılır. Her bir overdeki antral folikül sayısı 3-4 ve daha az sayıda ise düşük over rezervi ile ilişkilidir. Antral folikül sayımındaki önemli

belirleyicilerden birisi de sonografi cihazının kalitesi, hastanın obez olması ve klinisyenin deneyimsiz olmasından kaynaklanan yanlış ölçümlerdir.

Ovulatuar Faktör

Anovulasyon kadınlarda yaygın olarak görülen bir durum olum infertilite etyolojisinde %27 lik bir kısmı kapsar. Düzenli ve siklik bir menstrasyon öyküsü ovulasyon için güçlü bir belirteçtir. Anovulasyona hipotiroidi, hiperprolaktinemi, obezire ve polikistik over sendromu sıklıkla sebep olan patolojilerdir.

Düzenli mestural siklus için sağlam bir hipotalamo-hipofizer-gonodal aks şarttır. Bu aksın her hangi bir yerindeki bozukluk ovulatuar fonksiyon kaybıyla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle bu bozukluklar kalıtsal veya edinsel olabilir. Hipotalamik bozukluklardan Kalmann sendromu kalıtsal bozukluklara, aşırı egzersiz ve yeme bozuklukları da edinsel patolojilere örnek olarak verilebilir.

Ovulasyonun teyidini amaçlayan belirli testler mevcuttur. Bunlardan en eski ve maliyet olarak en ucuz olanı bazal vücut ısısı ölçümüdür. Luteal fazda progesteron hakimiyeti nedeniyle bazal vücut ısısında 0.1 ile 0.3 derecelik bir artış söz konusudur (16). Ancak günümüzde duyarlılığının düşük olması nedeniyle rutin kullanımı azalmıştır.

Mid-luteal(siklusunu 21. Günü veya ovulasyonu takip eden 7. Günde) ölçülen progesteron değeri ile ovulasyon teyit edilebilir. Foliküler fazda serum progesteron değerleri 2ng/mL'nin altında seyreder. 4-6 ng/mL üzerinde saptanan progesteron seviyeleri ovulasyon ile ilişkilidir (17). 10ng/mL üzerindeki değerler ise ovulasyona dair daha kesin sonuçlar verir ve luteal faz yetmezliğini olmadığına işaret eder (18).

İdrarda LH konsantrasyonu ölçümü ovulasyonu belirlemede kullanılabilir. Ovulasyon LH pikini takiben 36-40. Saatlerde gerçekleşir. Bu yöntemde kadın ölçümlere beklenen ovulasyon tarihinden 2 ile 3 gün öncesinden ölçümlere başlamalıdır ve her gün ölçüm yapılmalıdır. Guermandi ve arkadaşları sabahki ilk idrarda LH konsantrasyonu ölçümünü takiben 12 saat sonra testin tekrarlanmasının daha doğru sonuçlar verdiğini bulmuşlardır (17).Amaç LH pikini saptamaktır ve ovulasyon bu artıştan sonraki gün gerçekleşecektir (20).

Transvajinal sonografi kullanılarak folikül büyümesini takip etmek ve folikülün rüptüre olduğunu saptamak ovulasyonu belirlemede kullanılabilmektedir.

Ancak hem zaman alıcı hem de ovulasyonun kaçırılma ihtimalinden dolayı rutin pratikte kullanımı oldukça azdır.

Endometrial biyopsi, luteal fazdaki progesteron etkileri histopatolojik olarak göstermeye dayalı bir belirteçtir. Ancak değerlendirmeler arasındaki yüksek uyumsuzluk nedeniyle günümüzde kullanımı yoktur (21). Fertil ve ovulatuar kadınlarla infertil ve anovulatuar kadınların karşılaştırıldığı çalışmalarda luteal faz defekti bulgularının olduğu endometrial biyopsi oranlarının benzer olduğu ve birçok durumdu bu gruplardaki oranların çakıştığı gösterilmiştir (22,23).

Uterin Faktör

Uterin anomaliler(bikornuat uterus, septat uterus, unicornuat uterus, t shape uterus vb), kavitede yer kaplayan oluşumlar(polip, submukoz myom) ve asherman sendromu infertilite etyolojisinde yer alan faktörlerdir. Sonografi kaviteye yönelik patolojilerde tanısal değer taşımakla birlikte patolojileri saptama oranı HSG ve histereskopiye oranla düşüktür ve infetil hasta grubunda tek başına kullanılması son derece nadirdir. Salin infüzyon sonografi uterin kaviteye dair daha kesin ve HSG ile benzer oranda sonuçlar vermektedir. HSG intrauterin patolojilerin yanında tubal pasaj ve patolojileri hakkında fikir vermesi açısından üstündür. Aynı zamanda uterin anomaliler hakkında ve kavite boyutları hakkında bilgiler vermesi nedeniyle infertil kadınlarda sık tercih edilen bir yöntemdir. Histereskopi uterin kavitenin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. İlk basamak olarak tercih edilmemesinin yanında kavitedeki patolojilerin cerrahi tedavisinin yapılabilmesi nedeniyle bu hasta gruplarında kullanılan başlıca prosedürdür. Şüphelenilen uterin anomali durumlarında 3D sonografi, pelvik MRG ve laparoskopiden faydalanılabilir. Özellikle septat uterus tanısında uterin fundusun düzgün sınırlı olmasının tespiti önemlidir.

Tubal Faktör

Tubal patolojiler infetilitenin sık rastlanan etyolojik faktörlerinden biridir. Sperm ile ovumun birleşmesi ve fertilizasyonun engellenmesi nedeniyle başarılı gebelik elde edilemez. Spontan bir gebelik için en azından tubalardan birinin fonksiyonel olması gerekmektedir. Değerlendirme için HSG ve laparoskopiden

faydalanılabilir. HSG tubal pasaj kontrolünün yanında hidrosalpenks gibi patolojiler hakkında fikir verebilmektedir. Böyle bir durumuda altın standart tanı ve tedavi prosedürü laparoskopidir. Aynı zamanda HSG sonucunda proksimal tubal oklüzyon durumlarında kornual bölgedeki spazm ihtimali göz önünde bulundurularak laparoskopi eşliğinde tubal geçiş kontrolü(kromopertubasyon) yapılarak pasaj tekrar değerlendirilmelidir. Hidrosalpenks varlığında, tuba içerisinde biriken sıvının endometrial kaviteye akarak inflamasyona neden olması, mekanik olarak fertilize ovumun kaviteden atılmasına neden olması ve implantasyonu zorlaştırması nedeniyle yardımcı üreme tekniklerindeki başarı düşmektedir. Tedavi edilmeyen hidrosalpenksli olgular ile cerrahi tedavi uygulanan veya sonografi eşliğinde aspirasyon yapılan olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada yardımcı üreme tekniklerindeki klinik gebelik oranlarının, tedavi edilen grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (24). Bu nedenle hidrosalpenks varlığında tüp ligasyonu veya salpenjektomi çoğu klinisyen tarafından önerilen tedavi şeklidir.

Servikal Faktör

Servikal mukus servikal bezlerden salgılanır. Östrojene duyarlıdır ve menstürel siklus boyunca değişikliklere uğrar. Foliküler fazda yoğun ve asendan enfeksiyonları önlemek amacıyla servikal tıkaç görevi görürken, siklus ortalarında artan östrojen nedeniyle incelerek spermin uterin kaviteye geçişine olanak sağlar. Enfeksiyöz nedenler servikal mukusun yapısını bozabilmektedir ve tedavi edilmeleri önemlidir. Aynı zamanda servikal displazi durumlarında uygulanan LEEP/konizasyon işlemleri nedeniyle servikal bezler hasar görmekte ve mukus salgısında anormallikler oluşabilmektedir.

Erkek Faktörü

Erkek faktörü infertilitenin yaklaşık üçte birlik kısmında saptanır. Erkek faktörü araştırılırken anamnez ve fizik muayene sonrası yapılması gereken tetkik semen analizidir. Semen örneği 2-3 günlük cinsel perhiz sonrasında alınmalıdır ve 1 saat içinde değerlendirmeye alınmalıdır. Hacim, sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliği değerlendirilir. Azospermi prevalansı yaklaşık olarak %1'lik bir oranı kapsar. Bu durumda IVF için gerekli spermler testiküler sperm ekstraksiyonu ile elde

edilebilmektedir. Ek laboratuar tetkikleri olarak total testesteron serolojik testler tam kan sayımı ve kan grubu rutin tetkikler içerisindedir. Genetik incelemeler rutin olmamakla birlikte azospermi şiddetli oligospermi olgularında değelendirilmelidir. Azospermi ogularının %12 oranında karyotip anomalilerine, azospermi ve oligospermi olgularının ise %6 ile %18 oranları arasında Y kromozomu mikrodelesyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (25,26,27).

Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite prevalansı subjektiftir ve yapılmayan testlere, yapılan testlerin ise kalitesine bağlıdır. Detaylı ve optimal şartlarda yapılan bir değerlendirme sonucunda infertiliteye neden olabilecek organik, anatomik ya da fonksiyonel bir patoloji olmamasına rağmen 12 ay süre ile gebelik elde edilememesi durumudur. Prevalansı %30 seviyelerine kadar çıkmaktadır (28). Açıklanamayan infertilite olguları düzenli cinsel birliktelikte her ay %1 ile %3 oranında gebelik elde edebilmektedir (29,30). Bu nedenle özellikle genç yaştaki açıklanamayan infetilite olgularında ekspektan yaklaşım düşünülebilir.

İnfertil Çiftlerin Tedavisi

İnfetilitede tedavi kapsamlı bir değerlendirme sonucu saptanan nedene yönelik olmalıdır. Tedavi edilebilir patolojilerin saptanması ve ortadan kaldırılması, yardımcı üreme tekniklerine başvurmaksızın çiftlerin gebelik elde etmesini sağlayabilmektedir. Örneğin tubal ostiumları kapatan ve sperm ile ovumun buluşmasını önleyen submüköz polip veya myom varlığında, benzer şekilde asherman olgularında histereskopik cerrahi yardımı ile bu nedenlerin ortadan kaldırılması spontan gebelik elde edilmesine olanak sağlayacaktır. Yine prolaktinoma olgularında gonodotropinlerin baskılanması, bunun sonucu olarak oosit gelişimi ve ovulasyonun baskılanması neticesinde gebelik elde edilme olasılığı oldukça düşmektedir. Hipofiz bezindeki tümörün medikal veya cerrahi yöntemlerle tedavisi sonrası elde edilecek normal hormonal denge ve menstürel siklus neticesinde spontan gebelik elde etme şansı doğacaktır.

Çevresel Faktörler

Bireylerin yaşam tarzının ve alışkanlıklarının üreme potansiyellerine olan etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Sigara ve alkol kullanımı, çevresel toksinlere kimyasallara veya tarım ilaçlarına maruziyet, yeme alışkanlıkları, obezite veya aşırı zayıflık, egzersiz ve stres bunlara örnek olarak verebileceğimiz durumlardır.

Sigara kullanımı ABD'de yapılan bir çalışmada üreme çağındaki bireylerde %20 oranında bulunmuştur (31). Sigaranın kadın doğurganlığına etkilerinin incelendiği çalışmaların kapsamlı bir şekilde incelenmesi sonucunda tüm verilerin sigaranın doğurganlığa zararlı etkilerinin olduğuna işaret ettiği saptanmıştır (32).

Alkol kullanımının etkileri sigaraya göre daha az inceleme konusu olmuş ve etkilerinin net olarak ortaya konması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. 1998 yılında Danimarka' da yapılan bir çalışmadan haftada en fazla beş gün alkol alan kadınlar prospektif olarak incelenmiş ve gebe kalma yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir (33). Bu bilgilerin doğrulanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulsa da infertilite nedeniyle başvuran olgularda alkol kullanımının kısıtlanması düşünülmelidir.

Hem obezite hem de aşırı zayıflığın üreme potansiyeli üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Bu nedenle ideal kilo terimini kullanmak daha doğru olacaktır. Obezite klinikte daha sık karşılaşılan bir durumdur. Santral obezite sıklıkla insülin direnci ve polikistik over sendromu ile birliktedir. PKOS' lu kadınlarda kilo vermeyi amaçlayan yaşam tarzı değişiklikleri insülin direncinde azalma, LH düzeylerinin azalması ve hiperandrojenizmin düzelmesi ile sonuçlanarak normal fertilitenin sağlanmasına katkıda bulunabilmektedir (34). Aynı zamanda obezitenin gebelik komplikasyonlarını da artırması göz önüne alınarak, infertilite nedeniyle başvuran obez hastalarda kilo verilmesinin önemi ilk basamakta vurgulanmalıdır.

Aşırı zayıflık ise daha çok anorektik kadınlarda sıklıkla karşımıza çıkan hipotalamik hipogonadizmle ilişkilidir. Bu hastalarda hafif bir kilo alımı ile düzelme sağlanabilmektedir. Yine aşırı egzersizin, fiziksel stresin katkısı ve aşırı zayıflıkla ilişkili olarak amenore, düzensiz menstürasyon ve luteal faz kısalığı gibi nedenlerle infertilite etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Fiziksel stresin yanı sıra psikolojik stresin de üreme yeteneğine olumsuz katkıları mevcuttur. Mekanizması

net olarak ortaya konamamış olmasına karşın 1993 yılında yapılan bir çalışmada, ağır stres koşullarına maruz kalan hastalarda, IVF tedavisi sonucunda daha düşük gebelik oranları elde edilmiştir (35).

Anatomik Nedenler

Anatomik nedenler uterin, tubal veya peritoneal olarak gruplara ayrılabilir. Sperm ile ovumun birleşmesini, fertilize ovumun implantasyonunu ve yardımcı üreme tekniklerindeki transfer işlemini engelleyen patolojiler olarak karşımıza çıkabilmektedirler. İnfetilite etyolojisinde sık karşılaşılan durumlardır ve tedavileri hem spontan gebelik hem de yardımcı üreme teknikleri açısından başarıyı olumlu yönde etkilemektedir.

Tubal faktörler sperm ile ovumun birleşmesini ve doğal olarak fertilizasyonu engelleyerek infertilite nedeni olmaktadır. hidrosalpenks varlığında ek olarak implantasyonun engellenmesi söz konusudur. Tubal obstrüksiyon geçirilmiş pelvik cerrahilere ve pelvik enfeksiyonlara sekonder olarak karşımıza çıkabilen bir durumdur. Tek taraflı tubal obstrüksiyon durumlarında spontan gebelik oranlarında minimal bir azalma mevcutken bilateral obstrüksiyonlarda nedenin ortadan kaldırılması veya yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasına ihtiyaç vardır.

Proksimal tubal tıkanıklıklarda histereskopik kanülasyon bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi olarak tüp ligasyonu geçiren olgularda tubal reanastomoz yapılabilir. Ancak artan tubal gebelik ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Hidrosalpenks olgularında kitle içerisindeki sıvının endometrial kaviteye akması, fertilize ovumun mekanik olarak kavite dışına atılması ve inflamasyona sekonder implantasyonu zorlaştırması nedeniyle tedavi önerilmektedir. Bu tedavi salpenjektomi, proksimal tubal oklüzyon veya sonografi eşliğinde aspirasyon şeklinde olabilmektedir.(kaynak). Cerrahi olarak tedavi edilemeyen tubal faktör nedenli infertilite olgularında IVF düşünülmelidir.

Uterin faktörler endometrial polipler, myomlar ve adezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu faktörler tubal ostiumların önünde bir engel oluşturarak fertilizasyonu engelleyebilir. Aynı şekilde endometrial reseptiviteyi azaltarak implantasyonu engellebilmektedirler. Endometrial poliplerin, adezyonların ve submukoz myomların tedavisi histereskopi ile cerrahi olarak yapılabilmektedir. Yine

endometrial kaviteye bası yapan intramural myomların cerrahi tedavisi de infertil olgularda düşünülmelidir.

Peritoneal hastalık olarak infertilite etyolojisinde endometriozis ve pelvik adezyonlar karşımıza çıkmaktadır. Endometriozis subfertilitesi olan kadınlarda %20 ile %30 arasında saptanmaktadır (36). Endometriozisli kadınlarda folikülogenezin ve oosit kalitesinin bozulduğunu ve oosit sayısının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37,38). Aynı zamanda endometriozis neden olduğu adezyonlar nedeniyle pelvik anatomiyi bozarak infertiliteye katkıda bulunabilir. Cerrahi tedavi ile gebelik oranları iyileştirilebilmektedir (39). Cerrahideki amaç normal pelvik anatomiyi sağlamak ve endometiromanın eksizyonudur. Yine kist aspirasyonu ve aspirasyon sonrası kist kapsülünün ablasyonu bir seçenektir. Ancak kist kapsülünün soyularak eksize edilmesi yöntemine karşılık bu iki yöntem sık ve erken tekrarlama olasılığına sahiptir (40). Yine eksizyonel cerrahinin over dokusu kaybına ve over rezervinde azalmaya neden olabileceği göz önünden bulundurulmalı ve hasta bilgilendirilmelidir (41).

Pelvik adezyonlar endometriozis, geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar ve pelvik cerrahiler nedeniyle oluşabilmektedir. Tubal anatomiyi ve adneksiyal anatomiyi bozarak ovum ile spermin karşılaşmasını, buna bağlı olarak fertiliteyi engelleyebilmektedir. Cerrahi olarak yapılan adezyolizislerin gebelik şansını artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (42). Özellikle normal anatominin sağlanmasının zor olduğu şiddetli adezyonlar varlığında IVF seçilmesi gereken yöntemdir.

Overyan Disfoksiyon

Hiperprolaktinemi ve hipotiroidi klinikte sık karşılaşılan ve anovulasyona neden olan iki durumdur. Anovulasyona neden olmaları ve luteal fazı kısaltmaları nedeniyle infetilite etyolojisinde yer almaktadırlar.

Hiperprolaktinemi saptandığı zaman nedeni araştırılmalıdır. Farmokolojik ilaç kullanımı özellikle sorgulanmalı ve sekonder nedenler dışlandıktan sonra hipofiz bezine yönelik görüntüleme işlemleri yapılmalıdır. İlk tedavi seçeneği dopamin agonistleridir. Cerrahi tedavi hipofiz tümörü olan ve medikal tedaviye cevap alınamayan olgularda düşünülmelidir.

Hipotiroidi kadınlarda daha sıklıkla karşımıza çıkan klinik bir durumdur. Oligomenore ve amenore şikayetleri sıktır. Azalan tiroid hormon düzeyleri hipotalamustan tiroksin relasing hormon salınımına neden olur. TRH hipofizden TSH salınımı artırır. TRH aynı zamanda laktotrop hücrelerden prolaktin salınımını da uyarır. Artan prolaktin değerleri feed back mekanizması ile dopamin sentezini uyarır. Dopamin GnRH'ın pulsatil salınımını bozarak gonodotropin düzeylerini azaltır. Sonuç olarak anovulasyon ve oligomenore gelişir. Tiroksin ile tedavi edilen olgularda anlatılan hormonal mekanizmalar normale dönerek menstürel düzen geri gelir ve fertilite artar.

Bilindiği üzere anovulasyonun en sık nedeni olarak PKOS karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda artmış insülin direnci nedeniyle insülin duyarlılaştırıcı ajanlardan da faydalanılabilmektedir. Metformin ile tedavi edilen PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar ovulatuar siklusların, düzenli menstürasyonun ve klomifen sitrata cevabın tedavi edilen gruplarda daha fazla olduğunu saptamıştır (43,44). Yine anovulatuar siklusları olan hastalarda ve açıklanamayan infetilite olgularında ovulasyon indüksiyonu sık başvurulan bir yöntemdir. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat ve gonodotropinler günümüzde kullanılan başlıca yöntemlerdir. Aromataz inhibitröleri de ovulasyon indüksiyonunda başarı ile kullanılmış ancak yenidoğanlardaki konjenital kalp ve kemik anomalilerine neden olabileceğini öne süren çalışmalar nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır (45,46). Overyan wedge rezeksiyon ve overyan dirilling PKOS'lu hastalarda ovulasyonu ve gebelik şansını artıran cerrahi yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Overyan wedge rezeksiyon cerrahi sonrası adezyonlar nedeniyle mekanik subfertiliye neden olabilmesi nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (47,48). Klomifen sitrat veya gonodotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamaması durumunda ise PKOS'lu hastalarda overyan drilling bir seçenektir. Drilling operasyonu sonrası spontan ovulasyonda, gebelik oranlarında ve ovulasyon indüksiyonuna cevapta artış söz konusudur (49,50,51).

Azalmış over rezervi özellikle ileri yaşla birlikte karşımıza çıkan bir durumdur. Medikal tedaviye ve ovulasyon indüksiyonuna azalmış overyan cevap söz konusudur. Bu olgularda ekspektan yaklaşım düşünülmeden yardımcı üreme

tekniklerini kullanmak mantıklı bir seçenektir. Ovulasyon indüksiyonuna rağmen oosit elde edilemeyen ileri yaştaki olgular oosit donasyonu için aday hastalardır.

Erkek İnfertilitesinin Tedavisi

Erkek infertilitesi hacim veya sayı anormalliklerini içerebilmektedir. Yine spermlerde hareket bozuklukları ve morfoloji anormallikleri saptanabilir. Aspermi ve hipospermi hacim anormalliklerini ifade ederken azospermi ve oligospermi sayı anormalliklerini ifade etmektedir. Ejakulasyonun oluşabilmesi için orgazm sonucu semenin üretra içine verilmesi ve mesane boynunun kapanması gereklidir. Bunu takiben üretradan semenin dışarı verilmesi gerçekleşir. Özellikle mesane boynunun kapanması alfa-adrenerjik bir reflekstir ve gerçekleşmemesi durumunda retrograd ejakülasyon oluşur. Bu nedenle aspermi ve hipospermi olgularında alfa-adrenerjik ilaçların kullanımı düşünülebilir. Ancak medikal tedaviye yanıt iyi değildir. Yine erektil disfonksiyon sık bir yakınmadır ve sildenafil sitrat ile tedavi edilebilir.

Azospermi semende hiç sperm olmamasını ifade eder. Obstrüktif nedenlerden ve obstrüksiyon dışı nedenlerle oluşabilir. Geçirilmiş vazektomi veya edinsel kanal tıkanıkları nedeniyle görülen azospermi olguları cerrahi olarak tedavi edilebilir. Ancak konjenital bilateral vazdeferens yokluğu etyolojide yer alan ve kistik fibrozis ile birlikteliği sık olan bir durumdur. Bu erkeklerde cerrahi tedavinin yeri yoktur ve testiküler sperm ekstraksiyonu ile elde edilen spermler ile IVF uygulanmalıdır.

Oligospermi bir mililitrelik semen örneğinde 20 milyondan az sperm konsantrasyonu varlığıdır. Bu hastalar hipogonodotropik hipogonadizm tablosuna sahip olabilirler. Böyle olgularda FSH ve hCG enjeksiyonlarının yeri vardır. Oligospermi tanılı hastalarda çoğu zaman başlangıç tedavisi olarak IUI önerilmekte, başarı elde edilememesi durumunda IVF planlanmaktadır.

Astenospermi azalmış sperm hareketliliğini ifade eder. Tek başına veya oligo-azospermi ile birlikte görülebilir. Tedavi için IUI veya IVF tercih edilebilir. Şiddetli olgularda IUI başarısı düşük olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak IVF düşünülebilir (52)

Teratozoospermi anormal sperm morfolojisini ifade eder. Buna yönelik bir tedavi yoktur ve seçilen yardımcı üreme tekniği IVF olmalıdır.

Varikosel skrotum venlerindeki dilatasyonu ifade eder. Testisin ısısını artırarak sperm kalitesini bozduğu düşünülmektedir. Ancak varikoselin infertilite etyolojisindeki yeri ve etkisi tartışmalıdır (53,54). Varikosele yönelik tedaviler internal spermatik venin ligasyonunu içerir. Ancak tedavinin gebelik oranlarını iyileştirdiğine dair kanıtlar yetersizdir (55).

Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infetilite olgularında saptanmış organik veya fonskiyonel bir neden yoktur. Bu hasta grubunda tedavi olarak özellikle genç yaş hastalarda ekspektan yaklaşım düşünülebilir. Bunun yanıda ovulasyon indüksiyonu, IUI ve IVF uygulanan yöntemlerdir.

Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu over disfoksiyonu olan ve açıklanamayan infertilite olgularında en sık uygulanan tedavilerdir. Bunun yanında diğer nedenlerle gelişen infetilite olgularında başlangıç rejimini oluşturabilir. En sık kullanılan iki yöntem klomifen sitrat ve gonodotropinler ile ovulasyon indüksiyonudur.

Klomifen sitrat östrojene hem antagonistik hem de agonistik etki gösterebilen bir moleküldür. Östrojenin GnRH üzerindeki negatif feed back etkisini reseptör düzeyinde engelleyerek GnRH salgısının artmasını ve gonodotropin düzeylerinin artmasını sağlar. Artan FSH overdeki folikül aktivitesini devam ettirir. Oral yolla adetin 2-7. günleri arasında 5 gün süreyle uygulanır. Başlangıç dozu 50 mg'dır. Başarı elde edilememesi durumunda doz 100 mg/gün'e çıkarılır. FDA tarafından 100 mg/gün üzerindeki dozların onaylanmaması nedeniyle bu dozlarda gebelik elde edilememesi durumunda diğer yöntemlere başvurulması gerekmektedir. Klomifen sitratın kolay uygulanması ve düşük maliyetli olması avantajlarıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda ovulasyona neden olsa dahi gebelik oranları istenen seviyelerde değildir (56).

Gonodotropinler ile ovulasyon indüksiyonu klomifen sitrat ile gebelik elde edilemeyen olgularda ikincil tedavi seçeneği olarak, ya da başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Gonodotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda tek folikülün

gelişmesini sağlayacak en düşük doz uygulanmalıdır. Bu nedenle sıkı takip gerektiren bir yaklaşımdır. Çoğu olguda endojen LH üretimi olmasından dolayı saflaştırılmış FSH preperatları kullanılabilir. Ovulasyon için gereken LH aktivitesini sağlamak amacıyla eksojen olarak rekombinant LH veya düşük doz rekombinant hCG kullanılabilir. Özellikle hipogonodotropik amenoreli hastalarda başarı oranları PKOS'lu kadınlardakinden yüksektir (57). Klomifen sitrat veya gonodotropinler ile ovulasyon indüksiyonu uygulandığında dominant folikül gelişimi takiben(folikül çapı 18-22mm olduğunda) gün aşırı düzenli cinsel ilişki önerilmektedir. Bazı olgularda ovulasyon için rekombinant LH veya hCG enjeksiyonu kullanılabilir. Ovulasyon indüksiyonunun önemli komplikasyonları olarak ovaryan hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelikler sayılabilir.

Yardımcı Üreme Teknikleri

IUI, hazırlanan semen örneğinin ince ve fleksibl bir kanül kullanılarak uterin kaviteye verilmesi işlemidir. Ovulasyon indüksiyonu ile birlikte veya ovulasyon indüksiyonu olmaksızın yapılabilir. Ovulasyon indüksiyonu olmaksızın yapıldığında LH eğrisi izlenerek zamanı ayarlanır. Başarısı ovulasyon indüksiyonu ile birlikte IUI yapılanlarla kıyaslandığında daha düşüktür (58). Ancak ovulasyon indüksiyonunun riskleri olan çoğul gebelik ve overyan hiperstimülasyon komplikasyonlarından kaçınılması avantajıdır. Özellikle servikal faktör nedenli gelişen infertilitede kullanılabilir.

Klomifen sitratla ya da gonodotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonuna IUI eklenmesi özellikle açıklanamayan infertilite, PKOS ve şiddetli olmayan erkek faktör olgularında tercih edilmektedir. Ovulasyon indüksiyonu esnasında transvajinal sonografi ile folikül çapı takip edilerek 18 mm üzerine çıktığında ovulasyon 10.000 İU rekombinant hCG ile tetiklenir ve 36 saat sonra IUI yapılır. Çoğul gebelikler önemli bir risk faktörü olması nedeniyle 2 den fazla folikül gelişimi olduğunda siklus iptal edilmelidir.

IVF tedavisinde ovulasyon indüksiyonunu takiben gelişen foliküller transvajinal sonografi eşliğinde ince bir iğne ile aspire edilerek toplanır. Ardından oositler ve sperm in vitro olarak birleştirilir. Başarılı fertilizasyonu takiben oluşan canlı embriyo sonografi eşliğinde intrauterin kaviteye yerleştirilir. Kontrollü over

stimülasyonu amacıyla GnRH analogları ve gonodotropinler birlikte kullanılır. Yardımcı üreme teknikleri içerisinde başarı şansı en yüksek olan yöntem IVF'tir (59). Azospermi, düşük over rezervi ve tubal faktör durumlarında sıklıkla ilk seçenek olarak tercih edilmektedir.

2.2 PROLAKTİN

Prolaktin (PRL) polipeptit yapılı bir hormondur ve ilk kez 1970'li yıllarda tanımlanmıştır (1). Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salınır. Temel görevi meme gelişimini uyarmak, süt proteinlerinin sentezinin ve süt yapımının artmasını sağlamaktır. Salgılanması feedback mekanizmaları ile kontrol edilir. Gebelik ve laktasyon prolaktin salınımını uyaran fizyolojik süreçlerdir. Bu süreçlerde hipofizdeki laktotrop hücrelerin sayısı artar. Hipotalamustan salınan prolaktin releasing hormon hipofizdeki laktotrop hücreleri uyararak prolaktin salgısını artırır. Tirotropin releasing hormon da prolaktin salgısını uyarmaktadır. Bu nedenle hipotiroidi olgularında prolaktin yükseklikliklerine daha sık rastlanmaktadır (60). Serum PRL yüksekliği hipotalamik dopamin sentezini uyararak portal kandaki dopamin konsantrasyonunu artırır; artan dopamin seviyeleri PRL salgısını azaltır (61). Yükselen dopamin konsantrasyonlarının GnRH'ın pulsatil salınımını bozması sonucu gondotropin seviyelerinde azalma ve sonuç olarak anovulasyon ve luteal faz kısalığı gelişmektedir (62). Bu etkileri nedeniyle uzun süredir amenore ve infetilite etyolojileri arasında yer almaktadır.

IVF sikluslarında ekzojen ajanlarla folikül gelişimi uyarılır, ovulasyon rekombinant hCG ile tetiklenir ve luteal faz desteği progesteron takviyeleri ile sağlanır. Hiperprolaktineminin bu süreçlerdeki etkilerinin verilen ekzojen ajanlarla giderilmesi nedeniyle fertilite üzerine olası pozitif etkileri inceleme konusu olmuştur.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2017-2021 yılları arasında İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesine başvuran, bazal prolaktin değeri 5 ng/mL ile 60 ng/mL arasında olan ve IVF tedavisi alan toplamda 395 infertil hasta dahil edilmiştir. Bazal prolaktin değeri 5-20 ng/mL arasında olan 197 hasta kontrol grubu, 20-60 ng/mL arasında olan 198 hasta çalışma grubu olarak ayrılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir;

- SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2017-2021 yılları arasında başvuran, prolaktin değeri 5ng/mL-60ng/mL arası olan ICSI yapılan hastalar
- 23-40 yaş arası hastalar
- Endometrioması olmayan hastalar
- İnfertilite nedeni şiddetli erkek faktör (azospermi) olmayan hastalar. (oligospermi tanılı hastalar ve TESE ile normal morfolojide ve hareketli sperm elde edilen azospermi tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir)
- İnfertilite ve habitüel abortus etyolojisinde yer alan genetik bozukluğu olmayan hastalar. (Mozaik turner, antifosfolipid antikor sendromu, kalıtsal trombofililer)
- Prolaktinoma tanısı olmayan hastalar

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekildedir;

- Azospermi olup testiküler sperm ekstraksiyonu ile sperm elde edilemeyen veya anormal sperm morfolojisi olan grup
- Düşük over rezervi olan hastalar
- Endometrioması ve endometriozis olan hastalar
- İnfertilite veya habitüel abortusa neden olabilecek genetik bozukluğu olan hastalar
- Prolaktinoma tanılı hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların, adetin 2-3. günlerinde minimum 8 saatlik açlığın ardından sabah saat 9-11 arasında alınan serum örneğinde prolaktin değerleri çalışıldı. Son 12 ayda en az 2 kez ölçülen ve iki ölçümde de 20ng/mL üzerinde olanlar vaka grubu, 20ng/mL altında olanlar kontrol grubu olarak ayrıldı. Son 6 ay içerisinde değerlendirilen son prolaktin değerleri referans alındı.

Adetin 2-3. gününde transvajinal sonografi ile değerlendirilen antral folikül sayısının ≤4 olması veya değerlendirilen AMH seviyesinin 1 ng/mL altında olması düşük over rezervi olarak kabul edildi. HSG de patoloji saptanmayanlarda ve patoloji şüphesi olanlarda histereskopik değerlendirme sonucu intrakaviter patoloji saptanmayan hastalarda uterin faktörler dışlandı. Hidrosalpenks saptanan olguların, cerrahi olarak salpenjektomi veya tüp ligasyonu sonrası tedaviye başlananları çalışmaya dahil edildi. Bilinen veya yeni tanı almış, hipofiz MR görüntülenmesi sonucu prolaktinoma tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle başlandı. Grupların tamamı rekombinant FSH ile ovulasyon indüksiyonu yapılan, oosit olgunlaşmasını takiben hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra OPU yapılan ve ICSI protokolü uygulanan hastalardan oluşturuldu.

Tüm hastaların yaşı, infertilite süreleri, infertilite nedenleri, adetin 2-3. Günü bakılan FSH, LH, E2, TSH, transvajinal sonografi ile ölçülen antral folikül sayıları, HSG sonuçları ve sperm analiz testleri, gonodotropin ile tedavi süreleri ve toplam dozu, hCG enjeksiyonu öncesi E2 seviyeleri ve endometrial kalınlıkları, toplanan toplam oosit sayıları, MII oosit oranları, fertilizasyon oranları, embriyo gradeleri, transfer günü, transfer edilen embriyo sayıları, gebelik oranları, abortus oranları, implantasyon başarısızlık oranları ve canlı doğum oranları hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedildi. Gebelik takibine kliniğimizde devam etmeyen hastaların gebelik sonuçları telefon ile aranarak elde edildi.

Toplanan tüm veriler istatistiksel olarak analiz edilerek gruplar tedavi sonuçları ve gebelik başarısı açısından kıyaslandı.

İstatistik Yöntemleri

Tüm veriler SPSS versiyon 15 ile analiz edildi, sürekli değişkenlerin dağılım özelliği Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi. Değişkenler normal dağılmadığı için sürekli değişkenler Mann Whitney-U testi ile iki grup arasında karşılaştırldı ve sonuçlar median ve interquartile range olarak verildi. Kategorik değişkenler ki kare testi ile analiz edildi. $p< 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 395 hastanın yaş ortalaması 30.5±4.3 yıl, ortalama infertilite süresi 5±3 yıl, ortalama deneme sayısı 1.5±0.7 olarak saptandı.(Tablo 2)

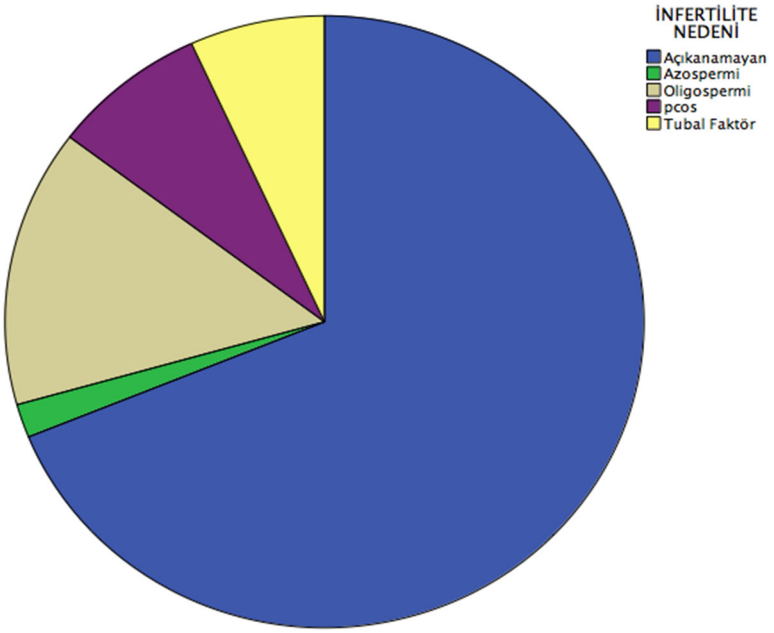
Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri

	Toplam hasta sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Standart Sapma
YAŞ (YIL)	395	23.0	40.0	30.5	4.3
İNFERTİLİTE SÜRESİ (YIL)	395	1.0	16.0	5.0	3.0
DENEME SAYISI	395	1.0	4.0	1.5	0.7

Hastaların prolaktin değerlerine göre oluşturulan çalışma ve kontrol grupları arasında infertilite nedenleri benzer oranda saptandı. İnfertilite nedenlerinin gruplar arasındaki dağılımı ve toplam dağılımı tablo-3 ve şekil-1 de gösterilmiştir.

Tablo 3: İki grup arasında infertilite nedenlerinin dağılımı

	Açıklanamayan	PKOS	Oligospermi	Azospermi	Tubal faktör	Toplam	P
Kontrol Grubu	136	16	24	5	16	197	
Çalışma Grubu	136	15	34	2	11	198	0.4
Toplam	272	31	58	7	27	395	



Şekil 1: İnfertilite nedenlerinin toplam dağılımı

Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, infertilite süresi, deneme sayısı, erken foliküler fazda bakılan FSH, LH, E2, düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışma grubunda prolaktin değeri ortalama 29 ng/mL±8.1 iken kontrol grubunda 13.4 ng/mL±3.6 olarak saptandı. TSH değerleri çalışma grubunda ortalama 2 mIU/mL±1 iken kontrol grubunda 1.7 mIU/mL±0.8 olarak saptandı ve çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. ($p<0.05$). (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4: Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU			KONTROL GRUBU			P Değeri
	Median	Standart sapma	IQR	Median	Standart sapma	IQR	
YAŞ (YIL)	30	4.3	7.0	31	4.1	6.0	0.3
İNFERTİLİTE SÜRESİ (YIL)	4.0	2.5	3.0	5.0	2.5	3.0	0.1
DENEME SAYISI	1.0	0.8	1.0	1.0	0.7	1.0	0.3

Tablo 5: Grupların IVF tedavisi öncesi hormon parametrelerinin karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU			KONTROL GRUBU			P DEĞERİ
	Median	Standart sapma	IQR	Median	Standart sapma	IQR	
FSH (mIU/mL)	5.6	1.8	2.0	5.4	1.6	1.9	0.5
LH (IU/L)	4.4	2.4	2.5	4.3	2.5	2.9	0.9
E2 (pg/mL)	40	29.5	18.5	41	22.7	19	0.6
PRL (ng/mL)	29	8.1	10.9	13.4	3.6	5.3	**0**
TSH (mIU/mL)	2.0	1.0	1.4	1.7	0.8	1.0	**0**

İki grup arasında over rezerv testleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 6)

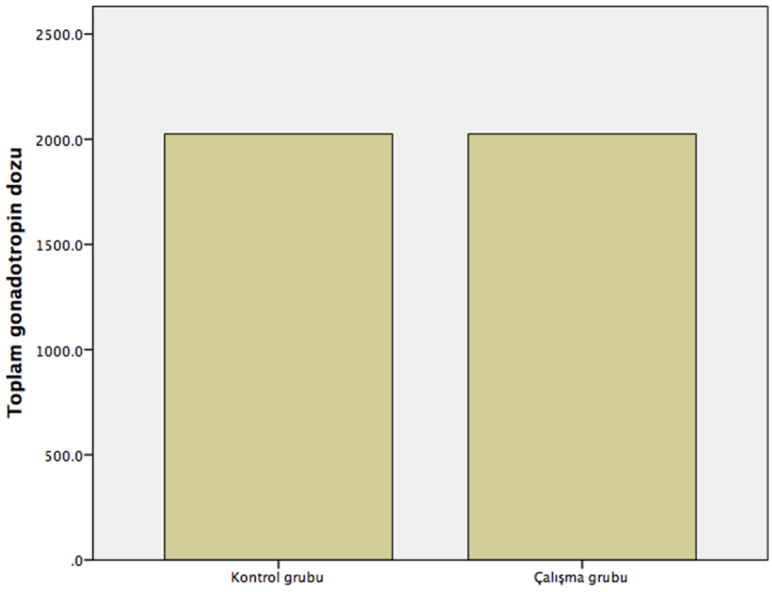
Tablo 6: İki grubun over rezerv testlerinin karşılaştırılması

	Çalışma Grubu			Kontol Grubu			
	Median	Standart sapma	IQR	Median	Standart sapma	IQR	P değeri
AMH (ng/dL)	2.8	2.9	3.1	3.3	3.0	2.6	0.1
AFC	13	4.5	4.0	13	5.0	8.0	0.6

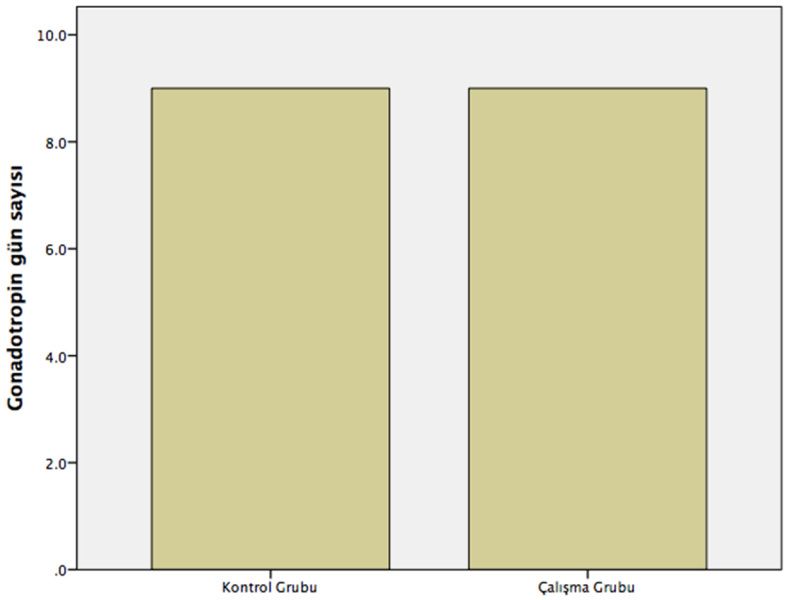
Çalışma ve kontrol grupları arasında gonodotropin uygulanan gün sayısı az bir farkla ancak anlamlı olarak çalışma grubunda daha yüksekti.($p<0.05$). Toplam gonodotropin dozu, hCG enjeksiyonu öncesi endometrial kalınlıkları ve E2 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 7). Gonodotropin gün sayısı ve toplam gonodotropin dozları şekil-2 ve şekil-3 te gösterilmiştir.

Tablo 7: Grupların IVF tedavi siklusu özelliklerinin karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU			KONTROL GRUBU			P DEĞERİ
	Median	Standart sapma	IQR	Median	Standart sapma	IQR	
GONODOTROPİN GÜN SAYISI	9	1.9	2	9	2.1	3	**0.03**
TOPLAM GONODOTROPİN DOZU (IU/mL)	2025	730.6	825	2025	746.4	975	0.2
HCG ÖNCESİ EL KALINLIĞI (mm)	9.5	1.8	2.7	9.5	2.0	3	1.0
HCG ÖNCESİ E2 SEVİYESİ (pg/mL)	1481	876.4	1272.8	1451	1068.0	1344	0.7



Şekil 2: İki grup arasında uygulanan toplam gonodotropin dozu karşılaştırılması



Şekil 3: İki grup arasında gonodotropin gün sayısının karşılaştırılması

Gruplar arasında IVF tedavisi sırasında toplanan toplam oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı ve transfer günü açısından anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 8).

Tablo 8: Grupların IVF tedavi sikluslarının karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU			KONTROL GRUBU			P Değeri
	Median	Standart sapma	IQR	Median	Standart sapma	IQR	
Toplam oosit sayısı	7.5	5.8	8.0	8.0	5.4	7.0	0.6
MII oosit oranı (%)	75	23.0	35.9	75	24.2	38.3	0.1
Fertilizasyon oranı (%)	66	26	30	66	27	41	0.1
Transfer edilen embriyo sayısı	1.0	0.6	0	1.0	0.6	0	0.9
Transfer günü	15	6.0	2.0	15	5.8	2.0	0.5

Çalışma grubu ve kontrol grubunda transfer edilen embriyo kalitelerine bakıldığında grade 1, grade 2 embriyo gelişimi oranları ile kötü embriyo gelişimi nedeni ile transfer yapılmayan hasta oranları benzerdi. Grade 3 embriyo gelişimi ise çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.($p<0.05$)(Tablo 9 ve 10). Prolaktin yüksekliğinin embriyograde 3 gelişimi için bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı.[odds ratio 6,8](%95 CI 1,5-30,7 p=0.004)

Tablo 9: İki grup arasında transfer edilen embriyoların kalitesinin karşılaştırılması

		EMBRİYO GRADE				Toplam	P değeri
		Transfer yapılmayan	Grade 1	Grade 2	Grade 3		
Kontrol Grubu	Sayı	29	110	56	2	197	
	Oran(%)	14.7%	55.8%	28.4%	1.0%	100.0%	
Çalışma Grubu	Sayı	30	102	53	13	198	**0.04**
	Oran(%)	15.2%	51.5%	26.8%	6.6%	100.0%	
Toplam	Sayı	59	212	109	15	395	
	Oran(%)	14.9%	53.7%	27.6%	3.8%	100.0%	

Tablo 10: Grade 3 embriyo transferi oranlarının karşılaştırılması

		GRADE 3 EMBRİYO TRANSFERİ		Toplam	P Değeri
		Yok	Var		
Kontrol Grubu	Sayı	195	2	197	
	Oran(%)	99.0%	1.0%	100.0%	
Çalışma Grubu	Sayı	185	13	198	**0.004**
	Oran(%)	93.4%	6.6%	100.0%	
Total	Sayı	380	15	395	
	Oran(%)	96.2%	3.8%	100.0%	

Çalışma ve kontrol grubunda, embriyo transferinden 15 gün sonra bakılan hCG düzeyinin pozitif olmasına dayanan gebelik oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.(Tablo 11)

Tablo 11: Gebelik oranlarının karşılaştırılması

		GEBELİK		Toplam	P Değeri
		Negatif	Pozitif		
Kontrol Grubu	Sayı	151	46	197	0.5
	Oran(%)	76.6%	23.4%	100.0%	
Çalışma Grubu	Sayı	157	41	198	
	Oran(%)	79.3%	20.7%	100.0%	
Total	Sayı	308	87	395	
	Oran(%)	78.0%	22.0%	100.0%	

Çalışma ve kontrol grupları arasında canlı doğum sayıları, abortus sayıları ve implantasyon başarısızlığı sayıları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 12)

Tablo 12: İki grubun canlı doğum, abortus ve implantasyon başarısızlığı sayılarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P değeri
Canlı doğum sayısı	26	28	0.8
Abortus sayısı	13	18	0.3
İmplantasyon başarısızlığı sayısı	8	12	0.4

5. TARTIŞMA

Hiperprolaktinemi endojen dopamin salınımını artırarak GnRH'ın pulsatil salınımı bozmakta ve bunun sonucu olarak gonodotropin salınımı üzerine negatif etki etmektedir. FSH ve LH konsantrasyonlarının azalması sonucu oosit gelişiminde bozulma, anovulasyon ve luteal faz kısalığı gelişmektedir (62). Bu etkileri nedeniyle üreme yeteneği üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak IVF tedavisinde gonodotropinler eksojen olarak verilmekte, ovulasyon hCG enjeksiyonu ile tetiklenmekte ve luteal faz desteği progesteron takviyeleri ile sağlanmaktadır. Bu nedenle IVF siklusları prolaktinin potansiyel etkilerini incelemek adına uygun prosedürlerdir. Aynı zamanda ovulasyon indüksiyonu süresince muhtemelen artan E2 düzeylerinin feed-back mekanizmalarını aktive etmesi sonucu prolaktin düzeyleri geçici olarak artmaktadır (63). Hem bazal prolaktin yüksekliği, hem de IVF tedavisi esnasında yükselen prolaktin konsantrasyonları uzun süredir çalışma konusu olmuş ve halen bulgular tartışmalıdır.

Biz çalışmamızda bazal prolaktin seviyelerinin IVF tedavisinin tüm basamaklarına olan etkilerini incelemeyi amaçladık. Tedavi öncesi erken foliküler fazda bakılan(adetin 2-3. Günü) hormon parametrelerine göre gruplandırdığımız 198 hiperprolaktinemik hasta ile 197 normal prolaktin seviyelerine sahip hastaların IVF siklusları retrospektif olarak inceledik. İki grup arasında yaş, deneme sayısı, infertilite nedenleri, over rezerv testleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların TSH değerlerinin hiperprolaktinemisi olan çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Hipotiroidili hastalarda artan TRH seviyelerinin prolaktin salınımını artırdığı bilinmektedir (62). Buna bağlı olarak hipotirodili hastalarda değişken düzeylerde hiperprolaktinemi görülebilmektedir. Hekimsoy ve arkadaşları 200 hipotiroidili hastayı 85 sağlıklı hasta ile karşılaştırdıkları bir çalışmada aşikar hipotiroidi olgularında %36, subklinik hipotiroidi olgularında %22 oranında hiperprolaktinemi bildirmişlerdir. Bu hastalarda L-tiroksin tedavisi sonrası prolaktin değerlerinin de anlamlı bir şekilde gerilediği saptanmıştır (64). Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuç bu bulguları destekler niteliktedir.

Tedavi özelliklerine bakıldığında toplam gonodotropin dozu, hCG öncesi E2 seviyesi ve endometrial kalınlıkları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Gonodotropin gün sayısı ise minimal ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çalışma grubunda daha yüksek bulundu. Prolaktinin endojen FSH'ı baskılaması nedeniyle tedaviye yanıtın çalışma grubunda daha geç olması muhtemeldir.

Toplam oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı ve transfer gününe bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak grade 3 embriyo gelişimi anlamlı olarak çalışma grubunda daha yüksekti. Bu bulgu embriyo gelişimi üzerinde hiperprolaktineminin olası negatif etkisini düşündürmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada Iancu ve arkadaşları hafif yüksek prolaktin değerlerinin IVF başarısına etkisini incelemişlerdir. Ortalama prolaktin değeri 25.07±23.7 ng/ml olan 544 hastayı incelemişler, oosit sayısı ve embriyo sayısı gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiş, ancak prolaktin yüksekliği olan grupta kaliteli embriyo oranının anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (70). Bu bulgular bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında gebelik oranları, canlı doğum sayıları, abortus sayıları ve implantasyon başarısızlığı sayıları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde klinik gebelik oranlarına borderline hiperprolaktineminin etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Literatürde prolaktinin IVF sikluslarındaki başarıya etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak mevcut çalışmaların sonuçları birbirini desteklemekten uzaktır ve hiperprolaktineminin IVF başarısına pozitif veya negatif anlamda bir etkisi olduğunu söylemek zordur.

Anthony Pattinson ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada IVF siklusu sırasında geçici olarak yükselen prolaktin seviyelerindeki artış düzeyine göre başarı oranı karşılaştırılmıştır. Çalışmaya toplamda 90 hasta alınmış, prolaktin seviyeleri tedaviye başlanan günde ve hCG enjeksiyonu yapılan günde ölçülmüştür. Bazal prolaktin değeri 20ng/mL altında olup hCG günü %200'den az artış saptananlar(n=64), bazal prolaktin değeri 20ng/mL altında olup hCG günü %200'den fazla artış saptananlar(n=19) ve bazal prolaktin değeri 20ng/mL üzerinde olanlar(n=7) olarak 3 farklı grup oluşturulmuş ve siklus özellikleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında hCG enjekiyonu öncesi E2 düzeyleri ve toplam oosit sayıları

açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gebelik oranları bazal prolaktin değeri normal aralıkta olan gruplar arasında benzer iken bazal prolaktin değeri yüksek olan 7 hastada daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu gruptaki hasta sayısının çok az olması nedeniyle bu fark önemli olarak değerlendirilmemiştir ve tartışmalıdır (65).

Doldi ve arkadaşları bazal prolaktin yüksekliği olan 135 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada prolaktin değerlerinin dopamin agonistleri kullanılarak normal aralıkta tutulmasının IVF siklusu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama prolaktin değerleri 24.74±3.17 ng/mL olarak belirlenmiştir. Dopamin agonistleri ile tedavi edilen 59 hasta çalışma grubunu tedavi verilmeyen 76 hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışma grubundaki hastaların dopamin agonistleri ile tedavisinden sonra prolaktin değerlerinin normal aralığa gerilediği tespit edilmiş(11.45±2.37 ng/ml) ve sonrasında gonodotropin tedavisine başlanmış, dopamin agonisti tedavisi geçici prolaktin yüksekliğini engellemek için ovulasyon indüksiyonu süresince devam etmiştir. İki grup arasında hCG öncesi E2 seviyeleri, toplam oosit sayıları ve gebelik oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak kullanılan gonodotropin dozu kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, yine MII oosit oranı, fertilizasyon oranı ve transfer edilen embriyo sayısı kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak IVF siklusu öncesinde ve tedavi sırasında saptanan borderline prolaktin yüksekliklerinin oosit olgunlaşması, oosit kalitesi ve embriyo kalitesi üzerinde pozitif etkisi olabileceğini ve tedavi edilmesinin siklus başarısını düşürebileceğini belirtmişlerdir (66).

Zhang ve arkadaşları retrospektif olarak, 50ng/mL üzerine çıkmayan prolaktin değerleri olan 3009 IVF hastası üzerinde prolaktinin siklus başarısına etkilerini incelemişlerdir. Bazal prolaktin değeri 16ng/mL altında olanlar kontrol grubu(n=1506), 16ng/mL üzerinde olanlar(n=1503) çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Çalışmaya tubal faktör ve erkek faktör nedenli infertilite hastaları alınmış, prolaktinoma tanılı hastalar, tiroid foksiyon bozukluğu olanlar ve anovulatuar hastalar dışlanmıştır. Hastaların prolaktin değerleri adetin 2. günü(bazal), hCG enjeksiyonu günü ve hCG enjeksiyonundan sonraki günün sabah saatlerinde değerlendirilmiştir. Toplam oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı ve embriyo kalitesi çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gebelik oranları ve canlı doğum oranları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte klinik gebelik elde edilen 1585 hastada ve canlı doğum yapan 1381 hastada prolaktin değerleri her 3 ölçümde de negatif gebelik sonuçları olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgular neticesinde IVF tedavisi öncesinde saptanan asemptomatik ve organik nedene bağlı olmayan borderline hiperprolaktineminin tedavi edilmesinin gerekli olmayabileceği sonucuna varmışlardır (67).

Reinthaller ve arkadaşları 33 normal bazal prolaktin seviyeleri olan ve tubal sterilizasyon öyküsü nedeniyle IVF yapılan hastalar üzerinde çalışma yapmışlardır. Oosit toplanmasından önceki prolaktin seviyelerini ölçmüş ve 25ng/mL altında olanlar ile(n=18), 25ng/mL üzerinde olanları(n=15) iki gruba ayırmıştır. Prolaktin düzeyinin yüksek olduğu grupta anlamlı olarak oosit sayısının, fertilizasyon oranının ve embriyo kalitesinin daha düşük olduğunu saptamıştır (68).

Hummel ve arkadaşları sadece tubal faktör nedenli IVF yapılan 108 hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır. Oosit aspirasyonundan önceki prolaktin seviyelerine göre hastaları 2 gruba ayırmış, 25ng/mL altında olanlar ile üzerinde olanların sonuçlarını karşılaştırmıştır. Toplam oosit sayısı, MII oranı, fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi ve gebelik oranları açısından anlamlı bir saptanmamıştır (19).

Kamel ve arkadaşları 102 normoprolaktinemik hastanın IVF siklusu sırasındaki prolaktin değerlerini incelemişlerdir. Oosit aspirasyonuna kadar geçen süredeki prolaktin seviyesi artışlarının embriyo transferi gününe kadar geçen sürede düştüğünü gözlemlemişlerdir. Oosit toplanmasından önceki prolaktin seviyesindeki artışa paralel olarak embriyo kalitesinin de anlamlı bir şekilde arttığını bulmuşlardır. Diğer sonuçlar açısından prolaktinin anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (63).

Gonen ve arkadaşları 39 klinik gebelik elde edilen bazal prolaktin değerleri normal aralıkta olan 111 IVF siklusunu incelemişlerdir. HCG enjeksiyonundan 8 saat sonra prolaktin değerleri tekrar değerlendirilmiştir. Klinik gebelik elde edilen hastaların hCG enjeksiyonu sonrasında ölçülen prolaktin değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. (20.8 ± 1.6'e karşılık 16.0 ± 0.9). Yine bu hasta grubundaki prolaktin artış oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.(%49'a karşılık %28) (69).

Klinisyenler organik nedene bağlı olan ve çok yüksek prolaktin değerlerinin tedavisini önermektedir. Mevcut çalışmalar borderline hiperprolaktinemi ve IVF tedavisi sırasında artan geçici hiperprolaktinemi üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak halen bu prolaktin yüksekliklerinin IVF tedavisine etkileri, normal aralığa indirilmesinin gerekliliği veya tedavi sürecinde takibi ve belirli aralıkta tutulmasının gerekliliği netlik kazanmamıştır. Bu etkilerin ve tedavi gerekliliğinin anlaşılabilmesi için daha fazla bilimsel araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya dahil edilen toplam 395 hastanın 87 gebelik elde edilmiştir.
- Bu gebeliklerin kontrol grubundaki 2 tanesi devam etmektedir. 54 tanesi canlı doğumla, 31 tanesi abortusla sonuçlanmıştır.
- Çalışma ve kontrol grupları arasında over rezervleri, toplam gonodotropin dozu, hCG enjeksiyonu öncesi E2 seviyesi ve endometrial kalınlıkları, toplam oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı, transfer günü, tranfer edilen embriyo sayısı, gebelik oranı, abortus sayısı, implantasyon başarısızlığı sayısı ve canlı doğum sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Çalışmamızda grade 3 embriyo gelişimi çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu embriyo gelişiminde prolaktin yüksekliğinin olası negatif etkisini düşündürmektedir.
- Çalışma grubunda gonodotropin gün sayısı kontrol grubuna göre az bir farkla ancak istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Çalışma grubunda TSH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.
- Literatürde borderline prolaktin yüksekliğinin ve ovulasyon indüksiyonu sırasında geçici olarak yükselmesinin IVF başarısına etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur ancak olumlu ya da olumsuz etkileri hakkında fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Bu etkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hwang P, Guyda H & Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. Proc Natl Acad Sci USA 1971; 68: 1902–6.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, ve ark. PRL: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 2000; 80(4): 1523–631.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, MontoriVM,Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. (2011) 96:273– 88.
4. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C and Yu Q (2020) Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. Front. Endocrinol. 11:584.
5. Moody J(ed). Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. RCOG clinical guidelines 2004,NICE.
6. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends, Fertil Steril 5 : 192,1991.
7. Abma J, Chandra A, Mosher W, et al: Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. Vital Health Stat 23:1, 1997
8. American Society for Reproductive Medicine: Aging and fertility in women. Fertil Steril 86(Suppl 4):S248, 2006a
9. Soares S, Barbosa dos Reis M, Camargos A: Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginaj sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil Steril 73:406,2000
10. Toner J, Philput C, Jones G, et al: Basal folicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril 55:784, 1991
11. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. Hum Reprod. 2002 Jan;17(1):118-23.
12. Sahmay S, Oncul M, Tuten A, Tok A, Acıkgoz AS, Cepni I. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age, J Assist Reprod Genet. 2014 Nov;31(11):1469-74
13. La Marca A, Broekmans Fj, Volpe A, et al: Anti-müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? Hum Reprod 24(9):2264, 2009
14. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al: Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. Fertil Steril 95(1):170, 2011
15. Frattarelli J, Lauria-Costab D, Miller B, et al: Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 74:512, 2000

16. Bates g, Garza D, Garza M: Clinical manifestations of hormonal changes in the menstrual cycle. Obstet Gynecol Clin North Am 17:299, 1990
17. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi M, et al: Reliability of ovulation tests in infertile women. Obstet Gynecol 97:92, 2001
18. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived form treated and untreated conception cycles. Fertil Steril. 1982;37(3):355-60.
19. Hummel WP, Clark MR, Talbert LM. Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation and its influence on oocyte retrieval and fertilization rates. Fertil Steril 1990;53:677-81
20. Luciano A, Peluso J, Koch E, et al: temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. Obstet Gynecol 75(3 Pt 1):412, 1990
21. Scott R, Snyder R, Bagnall J, et al: Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. Fertil Steril 60:652, 1993
22. Balasch J, Fabregues F, Creus M, et al: The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infetility. Hum Reprod 7:973,1992
23. Scott R, Snyder R, Bagnall J, et al: Evaluation of the impact of intraobserver variability on endometrial dating and the diagnosis of luteal phase defects. Fertil Steril 60:652, 1993
24. Tsiami A, Chaimani A, Mavridis D, Siskou M, Assimakopoulos E, Sotiriadis A. 2016. Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in-vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 48:434–445
25. DeBraekeleer, M. and Dao, T.N. (1991) Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum. Reprod., 6, 245±250
26. Martinez, M.C., Bernabe, M.J., Gomez, E., Ballesteros, A., Landeras, J., Glover, G., Gil-Salom, M., Remohi, J. and Pellicer, A. (2000) Screening for AZF deletion in a large series of severely impaired spermatogenesis patients. J. Androl., 21, 651±655
27. Brandell, R.A., Mielnik, A., Liotta, D., Ye, Z., Veeck, L.L., Palermo, G.D. and Schlegel, P.N. (1998) AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. Hum. Reprod., 13, 2812±2815.
28. Dodson WC, Whitesides DB, Hughes CL, et al: Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. Fertil Steril 48:441, 1987
29. Van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Hum Reprod 2018; 33:919.
30. Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002; 360:151.
31. Centres for Disease Control and Prevention: Vital signs: current cigarette smoking among adults aged 18 years-United States, 2005-2010. MMWR 60(35):1207, 2011

32. American Society for Reproductive Medicine: Smoking and infetility. Fertil Steril 90(5 Suppl):S254, 2008d
33. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, et al: Does moderate alcohol consuption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 317:505, 1998
34. Hoeger K: Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 28:85, 2001
35. Thiering P, Beaurepaire J, Jones M, et al: Mood state as a predictor of treatment outcome after in vitro fertilization/embryo transfer technology (IVF/ET). J Psychosom Res 37:481, 1993
36. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, et al: The prevalance of endometriozis in women with infertile partners. Eut J Obstet Gynecol Reprod Biol 48:135, 1993
37. Pellicer A, Oliveria N, Ruiz A, et al: Exploring the mechanism(s) of endometriozis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. Hum Reprod 10(Suppl 2):91, 1995
38. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, et al: Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. Fertil Steril 83-908, 2005
39. American Society for Reproductive Medicine: Endometriozis end infetility. Fertil Steril 86(Suppl 1):S156, 2006b
40. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al: Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. Cochrane Database Syst Rev 2:CD004992, 2008
41. Almog B, Sheizaf B, Shalom-Paz E, et al: Effect of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. Fertil Steril 94(6):2340, 2010
42. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, et al: Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhezions. Am J Obstet Gynecol 162:354, 1990
43. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al: Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary sydrome who are resistant to clomiphene citrate alone. Fertil Steril 75:310, 2001
44. Palomba S, Orio F, Falbo A, et al: Prospecitve parallel randomized, double blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformine as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory womwn with polycystic ovary sydrome. J Clin Endocrinol Metab 90:4068, 2005
45. Biljan MM, Hemming R, Brassard N, et al: The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonodotropins. Fertil Steril 84(Suppl 1):S95, 2005
46. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al: Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 85:1761, 2006
47. Adashi EY, Rock JA, Guzick D, et al: Fertility following bilateral ovarian wedge resection: a critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 36:3, 1981

48. Buttram VC, Vaquero C: Post-ovarian wedgw resection adhesive disease. Fertil Steril 26:874, 1975
49. Farhi J, Soule S, Jacobs HS, et al: Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonodotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic syndrome. Fertil Steril 64:930, 1995
50. Armar N, McGarrigle H, Honour J, et al: Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcomes. Fertil Steril 53:45, 1990
51. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, et al: Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. Br J Obstet Gynecol 98:30, 1991
52. Centola GM: Succesful treatment of severe oligozoospermia with sperm washing and intrauterine insemination. J Androl 18:448, 1997
53. World Health Organization: The influence of varicocale on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. Fertil Steril 57(6):1289, 1992
54. Jarow J: Effects of varicocale on male fertility. Hum Reprod Update 7:59, 2001
55. Evers JL, Collins JA: Assessment of efficacy of varicocale repair for male subfertility: a systematic revşew. Lancet 361(9372):1849, 2003
56. Hammond M, Halme J, Talbert L, et al: Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Obstet Gynecol 62:196, 1983
57. Balen A, Braat D, West C, et al: Cumulative conception and livebirth rets after the treatment of anovulatory infertility: safety and efficacy of ovulation induction. Hum Reprod 9:1563, 1994
58. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, et al: Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for servikal factor subfertility improve pregnancy rates? Hum Reprod 19:2263, 2004
59. Fritz A M.,Sperrof L. , Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Infertility, 8th edition, Ch.27-29-30-31.
60. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI et al: Amenore. In Williams Gynecology, 2. edition, New York, McGraw-Hill, 2012, p451
61. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, ve ark. PRL: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 2000; 80(4): 1523–631.
62. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI et al: Amenore. In Williams Gynecology, 2. edition, New York, McGraw-Hill, 2012, p452
63. Kamel, A., Halim, A. A., Shehata, M., AlFarra, S., El-faissal, Y., Ramadan, W., & Hussein, A. M. (2018) Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. BMC Pregnancy and Childbirth, 18(1)
64. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Ozmen B: The prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. Endocr J 2010;57:1011–1015.

65. Pattinson HA, Taylor PJ, Fleetham JA, Servis SA. Transient hyperprolactinemia has no effect on endocrine response and outcome in in vitro fertilization (IVF). J In Vitro Fert Embryo Transf. 1990 Apr;7(2):89-93.
66. Doldi N, Papaleo E, De Santis L, Ferrari A. Treatment versus no treatment of transient hyperprolactinemia in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection programs. Gynecol Endocrinol. 2000 Dec;14(6):437-41.
67. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C, Yu Q. Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in *in-vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Aug 28;11:584.
68. Reinthaller A, Deutinger J, Csaicsich P, Riss P, Muller-Tyl E, Fischl F, Janisch H. Effect of serum prolactin on cycle stimulation and fertilization of human oocytes. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1987;47(4):246–8
69. Gonen Y, Casper RF: Does transient hyperprolactinemia during ovarian stimulation interefere with conception or pregnancy outcome? Fertil Steril 1989;51:1007-1010
70. M Iancu, A Albu, D Albu, P-697 The association between serum prolactin levels and outcomes of *in vitro* fertilization, *Human Reproduction*, Volume 37, Issue Supplement_1, July 2022, deac107.646.