T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÖTİROİD İNFERTİL HASTALARIN TİROİD FONKSİYON DEĞERLERİ VE POZİTİF TİROİD ANTİKORLARINA SAHİP OLMASININ IVF BAŞARISINA ETKİSİ

Dr. Aybüke Fatma Dirgen Yakar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÖTİROİD İNFERTİL HASTALARIN TİROİD FONKSİYON DEĞERLERİ VE POZİTİF TİROİD ANTİKORLARINA SAHİP OLMASININ IVF BAŞARISINA ETKİSİ

Dr. Aybüke Fatma Dirgen Yakar

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Belgin Devranoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık sürecimde hastanemizde başhekimlik yapan Doç. Dr. Resul Karakuş, Doç. Dr. İlhan Şanverdi ve Prof. Dr. Semra Kayataş Eser'e; tez surecinde beni yalnız bırakmayan değerli hocam Doç. Dr. Belgin Devranoğlu'na; tüm eğitim sürecimizde her zor anımızda yanımızda olan ve bize hekimlik adına çok şey katan Doç. Dr. Çetin Kılıççı, Op. Dr. Sultan Seren Karakuş'a, Op. Dr. Reyyan Gökçen İşcan'a;

Asistanlığım sürecinde eğitim sorumluluğu yapan ve bu anlamda her zaman yanımızda olan kıymetli hocalarımız Prof. Dr. Mustafa Eroğlu, Prof. Dr. Sadık Şahin, Prof. Dr. Oya Demirci, Doç. Dr. Enis Özkaya ve Prof. Dr. Pınar Kumru'ya, tüm asistanlık süresinde bilgi ve deneyimlerini bize bıkmadan usanmadan aktaran Doç. Dr Erbil Çakar, Doç. Dr. Habibe Ayvacı Taşan, Op. Dr. M. Banu Yılmaz, Op. Dr. Önder Tosun, Op. Dr. Mine Giray Uzun, Op. Dr. Nazan Tarhan'a; öğrettikleriyle bize yeni ufuklar açan Op. Dr. Eralp Bulutlar'a;

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve bu süreçte her aşamada yanımda olan desteklerini her zaman hissettiğim Candan Din ve İlknur Kacav'a;

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi sevgili annem Arzu Dirgen ve babam Ahmet Çetin Dirgen' e, birlikte olmaktan her zaman mutluluk duyduğum kardeşlerim Selva Deniz Dirgen ve Mina Aysima Dirgen'e;

Tanıştığımız günden beri bütün bu süreçte sevgisiyle hep destek olup iyi günümde kötü günümde yanımda olan sevgili eşim Ozan Yakar'a;

Tez sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Ali Ammar Kurt' a; bu süreçte bana yardımcı olan Zeynep Kamil Tüp Bebek ünitesinden başta sekreter Okan Kurtuluş olmak üzere tüm tüp bebek çalışanlarına ve tüm Zeynep Kamil ailesine sonsuz teşekkürlerimle…

Dr. Aybüke Fatma Dirgen YAKAR

Istanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER vii
GRAFİKLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İNFERTİLİTE 3
2.1.1. İnfertilite Nedenleri 3
2.1.1.1. Ovulatuar Disfonksiyon 3
2.1.1.2. Tubal Faktör: Tubal Oklüzyon ve Peritoneal Adezyonlar 4
2.1.1.3. Uterin Faktörler: Anatomik ve Fonksiyonel Bozukluklar 5
2.1.1.4. Erkek Faktör 5
2.1.1.5. Açıklanamayan İnfertilite 6
2.2. İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ 6
2.2.1. İnfertilite Değerlendirmesinde Tanısal Testler 7
2.2.1.1. Over Rezervinin Değerlendirilmesi 7
2.2.1.2. Semenin Değerlendirilmesi 9
2.2.1.3. Uterin Kavite ve Fallop Tüplerinin Değerlendirilmesi 10
2.3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ 11
2.4. IVF HASTALARINDA KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON 11
2.4.1. GnRH Agonist Supresyonu ile Gonodotropin Stimülasyonu- Uzun Protokol 12
2.4.2. GnRH Agonist Alevlenme Etkisi ile Gonodotropin Stimülasyonu- Kısa Protokol 13
2.4.3. GnRH Antogonist Stimülasyon Protokolü 13

2.5. OVULASYONUN TETİKLENMESİ 14
2.6. FOLİKÜL ASPİRASYONU 14
2.7. SPERM TOPLAMA VE HAZIRLAMA TEKNİKLERİ 15
2.8. FERTİLİZASYON 15
2.9. EMBRİYO SEÇİMİ VE TRANSFERİ 16
2.10. İMPLANTASYON 16
2.11. LUTEAL FAZ DESTEĞİ 17
2.12. EMBRİYO KRİYOPREZERVASYONU 17
2.13. TİROİD HORMONU VE İNFERTİLİTE 18
2.13.1. Normal Tiroid Fizyolojisi 18
2.13.2. Tiroid Fonksiyon Testleri 19
2.13.3. Hipotiroidi Tanı ve Tedavisi 20
2.13.4. Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ, ... 22
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 32
7. KAYNAKÇA 33

KISALTMALAR

AMH	: Anti-Müllerian Hormon
Anti -TG	: Tiroglobülin Antikoru
Anti- TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
ASRM	: American Society For Reproductive Medicine -Amerikan Üreme Tıbbı Derneği-
CCCT	: Klomifen Sitrat Stimülasyon Testi
Crl	: Crown Rump Length-Fetal Baş Popo Mesafesi-
DET	: Dondurulmuş Embriyo Transferi
E2	: Estradiol
ET	: Embryo Transferi
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
Gnrh	: Gonadotropin Relasing Hormon
Gs	: Gestasyonel Sac
Hcg	: Human Koryonik Gonadotropin
Hmg	: Human Menapozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
OPU	: Oosit Pick Up -Oosit Toplama-
OHSS	: Ovaryen Hiperstimulasyon Sendromu
PCO	: Polikistik Over
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PİH	: Pelvik İnflamatuar Hastalık
PESA	: Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu
KOH	: Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon
LH	: Luteinizan Hormon
MESA	: Mikrocerrahi ile Sperm Aspirasyonu
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
rLH	: Rekombinant Luteinizan Hormon
İCSİ	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	: In Vıtro Fertilizasyon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

T4	: Tiroksin
T3	: Triiodotironin
St4	: Serbest T4
St3	: Serbest T3
rT3	: Reverse T3
TG	: Tiroglobulin
Trab	: TSH Reseptör Antikorları
TESA	: Testiküler Sperm Aspirasyonu
TESE	: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
USG	: Ultrason
TvUSG	: Transvajinal Ultrason
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLOLAR

Tablo 1. Kadın Partner için Özgeçmiş ve Fizik Muayene Değerlendirmesi.....7
Tablo 2. Semen analizi referans değerleri.....10
Tablo 3. Tiroid Fonksiyon Testleri Referans Aralığı.....19
Tablo 4. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların labaratuvar değerleri ve folikül sayılarının karşılaştırılması.....25
Tablo 5. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların gebelik ve klinik gebelik sonuçları 26
Tablo 6. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların gebelik ve klinik gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.....26
Tablo 7. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının varlığına göre dağılımı.....27
Tablo 8. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının gebelik ve klinik gebelik sonucu üzerindeki etkisinin karşılaştırılması.....27
Tablo 9. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının abortus üzerine etkisi 28

ŞEKİLLER

Şekil 1. Folikülogenezde AMH, inhibin B ve E2 salgısı [23] 9
Şekil 2. GnRH antagonist protokolü [32] 14

GRAFİKLER

Grafik 1. Çalışmadaki hastaların yaş dağılımı 23
Grafik 2. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların infertilite nedeni.....24
Grafik 3. Grup 1 ve Grup 2 hastalara uygulanan tedaviler 25

ÖZET

Giriş: Tiroid hormonunun üreme fonksiyonu üzerindeki etkisi yadırganamayacak derecede fazladır. Bu nedenle bu çalışmadaki amacımız ötiroid infertil hastalarda transfer öncesi TSH değerininin 0,5-2,5 ve 2,5-4,5 arasında olmasının gebelik sonucuna etkisini değerlendirmek ve bu her iki gruptaki hastaların tiroid antikorlarına sahip olmasının tüp bebek başarısına etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mart 2023 – Aralık 2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesine IVF amacıyla başvurmuş 98 ötiroid hastayı kapsamaktadır. Bu hastalardan 65 tanesinin TSH değerleri 0,5 ile 2,5 arasındayken, 33 tanesinin TSH değeri 2,5 ile 4,5 arasında yer almaktadır. Kliniğe başvuran tüm hastalardan tiroid antikorları istenmiştir. Çalışmamıza 22-35 yaş arasında düşük ovaryan rezervi olmayan, endokrin patolojisi (PCOS gibi) ve uterin anomalisi olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) tedavisini takiben oosit toplama (OPU) işlemi yapılmıştır. 86 hastada ovaryan hiperstimülasyon için gonadotropin agonist protokolü uygulanırken 12 hastada DET protokolü uygulanmıştır. Transfer sonrası 12. günde beta-hCG 5mIU/mL'nin üzerinde olan hastalar gebe kabul edilmiştir. Gebe olan hastaların 5-6. gestasyonel haftalardaki takiplerinde fetal kalp atımı görülüyor ise klinik gebe kabul edilmiştir.

Çalışmamız vaka kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir.

Bulgular: Tüp bebek tedavisi için başvuran 98 ötiroid infertil hastada TSH değerinin 0,5-2,5 ve 2,5-4,5 arasında olmasının gebelik sonucu ve klinik gebelik sonucu üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Her iki grup tiroid antikorlarının gebelik ve klinik gebelik sonucu üzerindeki etkisi açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da antikor pozitifliğinin gebelik sonucuna etkisinde istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen 98 ötiroid infertil hastanın TSH değerinin 0,5-2,5 ve 2,5-4,5 arasında olması gebelik ve klinik gebelik sonucu açısından anlamsız bulunmuş olup bu her iki grupta da tiroid antikorlarının gebelik sonucunda etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ötiroid infertil hastalar, TSH, Tiroid antikorları, IVF

ABSTRACT

Introduction: The effect of thyroid hormone on reproductive function is incredibly high therefore, in this study it was aimed to evaluate the effect of pregnancy outcome on pretransfer TSH values of euthyroid infertile patients who's TSH values are between 0.5-2.5 and 2.5-4.5. The second aim of the study is to determine the effect of having thyroid antibodies in patients in both groups on the success of in vitro fertilization.

Materials and Methods: Our study includes 98 euthyroid patients who applied to the IVF Unit of Sağlık Bilimleri University Zeynep Kamil Women's and Children's Diseases Training and Research Hospital between March 2023 and December 2023. While the TSH values of 65 of these patients were between 0.5 and 2.5, 33 of patients TSH values were between 2.5 and 4.5. Thyroid antibodies were requested from all patients admitted to the clinic. Patients between the ages of 22 and 35 who have neither low ovarian reserve, endocrine pathology (such as PCOS) nor uterine anomalies were included in our study.

Following controlled ovarian hyperstimulation (COH) treatment, oocyte pick-up (OPU) procedure was performed. While the gonadotropin agonist protocol was applied for ovarian hyperstimulation in 86 patients, the DET protocol was applied in 12 patients. Patients with beta-hCG above 5mIU/mL on the 12th day after transfer were considered pregnant. Pregnant patients were considered clinically pregnant if a fetal heartbeat was observed during their follow-up in the fifth or sixth gestational weeks.

Our study was designed as a case-control study.

Results: It was determined that the TSH value between 0.5-2.5 and 2.5-4.5 didn't have a significant effect on the pregnancy and clinical pregnancy outcome in 98 euthyroid infertile patients who admitted for IVF treatment. When both groups were evaluated in terms of the effect of thyroid antibodies on pregnancy and clinical pregnancy outcome, no statistically significant difference was found in the effect of antibody positivity on pregnancy outcome in both groups.

Conclusion: The TSH values of 98 euthyroid infertile patients included in the study who's TSH values differs between either 0.5-2.5 or 2.5-4.5 it was founded to be insignificant in terms of pregnancy and clinical pregnancy outcome and it was determined that thyroid antibodies had no effect on pregnancy outcome in both groups.

Key Words: Euthyroid infertile patients, TSH, thyroid antibodies, IVF

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal tiroid bezi fetal hipofiz bezinin TSH sentezlemeye başlamasıyla aynı zamanda gebeliğin 8. ve 10. haftalarında iyodu konsantre etmeye ve hormon sentezlemeye başlarken gebeliğin başından bu haftalara kadar maternal tiroidin sağlıklı işlevi, embriyo gelişimi için son derece kritiktir. Gebeliğin 12-14. haftalarında hipofiz-tiroid sistemi gelişimini tamamlamıştır. Fakat fetal TSH, 20. haftadaki ani artışa kadar minimal düzeyde seyreder. [1] Gebelikte özellikle embriyo gelişiminde tiroid hormonu, görüldüğü üzere oldukça önemli bir yere sahipken folikülogenez sırasında granüloza hücrelerinde ve over stromasında TSH reseptörleri bulunduğu için tiroid hormonunun üreme sonuçlarını etkileme potansiyeli de mevcuttur [1].

Tiroid bozuklukları ve üreme anormallikleri arasında önemli ilişki olduğu büyük ölçüde doğrulanmış olup; hem primer hipertiroidizmin hem de hipotiroidizmin kadınlarda değişken derecelerde gonadal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu iyi bir şekilde dökümante edilmiştir [2].

Belirgin hipotiroidi ya da subklinik hipotiroidi olan hastalarda preeklamsi, intrauterin gelişme geriliği, fetal distres, fetal ölüm daha sıktır, aynı zamanda bu hastalar artmış spontan düşük riskine sahip olumsuz üreme ve gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir [3]. Bunun nedeni endometrium, korpus luteum ve plesanta gibi önemli organların bozulmuş fonsiyonları olabilir.

Öneriler, konsepsiyon öncesi tarama yapılması ve gebelik öncesinde ötiroid durumun sağlanmasıdır. TSH ve FT4 gebelikte değişime uğradıkları ve bu nedenle gebelik döneminden önce konsantrasyonlarının iyi saptanmış olması gerektiği dikkate alınarak tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesinde ana parametre olarak kullanılmaktadır. Biriken kanıtlar, yardımcı üreme teknikleri uygulanan subklinik hipotiroidi hastalarında ideal serum TSH değerinin < 2,5 mIU/L olduğunu gerekirse bu değerin levotiroksin (LT4) tedavisi ile elde edilebileceğini düşündürmektedir. Ancak tiroid antikorları negatif ve TSH normal sınırlarda olan hastalarda TSH değeri >2,5 mIU/L olsa bile LT4 kullanımı tartışmalıdır. TSH değerleri >4mIU/L için tedavi önerileri vardır; bununla birlikte 2,5 ile 4,0 mIU/L arasındaki değerler için, bu TSH aralığında gebelik sonuçlarına müdahale ettiğini bildiren tutarsız veya sınırlı kanıtlara rağmen, LT4 ile replasman tedavisi hala düşünülmektedir [4].

Belirgin hipotiroidi ya da subklinik hipotiroidi hastalarında aynı zamanda pozitif tiroid antikorları varlığı IVF tedavisine giden kadınlarda gebelik oranını düşürüp spontan düşük riskini arttırabilir. TSH değeri <2,5mIU/L olduğunda ya da TSH değeri 2,5 ile 4,5 mIU/L olduğunda bu antikorların spontan düşüğe neden olup olmadığı ya da hangi değerdeki pozitif tiroid antikorlarının bu duruma neden olduğu net değildir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler güncel literatürdeki çalışmalara katkı sağlayacak ve ötiroid infertil hastaların IVF siklusları öncesi tedavi gereksinimi ve tedaviden görecekleri fayda veya zararlar açısından bilgi sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite; 1 yıl boyunca korunmasız düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması hali olarak tanımlanır. (ASRM) Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ında, çoğu 6 ay içindeki süreçte olacak şekilde 1 yıl içinde gebelik beklenir [5]. İnfertilitenin bu bağlamda global olarak üreme çağındaki çiftlerin %8 -12'sini etkilediği tahmin edilmektedir [6]. Bu nedenle American Society for Reproductive Medicine (ASRM) gebe kalamayan çiftlerin 12 ay sonrasında araştırılmasını önermektedir. Ancak kadın yaşının 35 üzerinde olması veya ek risk faktörü olması durumunda ise değerlendirmeye 6 ay sonra başlanması önerilmektedir [7]. Değerlendirmede tıbbi öykünün detaylı sorgulanması, kadın partner için over rezervi, ovulasyon ve yapısal anormallikleri saptayacak fizik muayene ve testler oldukça önemlidir.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin altta yatan nedenlerine bakacak olursak çiftlerin %85'inde normal fizyolojide tanımlanabilir anomalilerin olduğu görülür [8]. İnfertilitenin en yaygın nedenleri; ovulasyon disfonksiyonu (%20-40), tubal ve peritoneal patolojiler (%30-40) ve erkek faktörüdür (%30-40); uterus patolojisi nispeten nadirdir ve geri kalan olgularda, infertilite nedeni büyük ölçüde açıklanmamaktadır. Birçok çiftte de infertilitenin nedeni multiple etyoloji ile açıklanmaktadır. İnfertilite nedeninin sıklığı, yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Ovulasyon disfonksiyonu, gençlerde yaşlı çiftlerden daha yaygın izlenirken; tubal ve peritoneal faktörler genç ve yaşlılarda benzer sıklıkta; erkek faktörleri ve açıklanamayan infertilite ise yaşlı çiftlerde biraz daha sık görülür [9].

2.1.1.1. Ovulatuar Disfonksiyon

Ovulasyon disfonksiyonu gebe kalmayı önleyecek kadar şiddetli ise kadın anovulatuar, sadece katkıda bulunan bir faktör ise oligoovulatuar olabilir. Düzenli bir siklus süresi ile her ay adet gördüğünü söyleyen ve premenstrüel semptomlar (memelerde hassasiyet, şişkinlik, dismenore) tarifleyen kadınların ovulatuar olduğu

tahmin edilmektedir. Kesinleştirmek için faydalanılabilecek birçok parametre mevcuttur. Bunları direk ve indirek yöntemler olarak kabaca ikiye ayırabiliriz. Direk yöntemlerde folikül yırtılma sürecini laparoskopi ile görerek ya da seri transvajinal usg ile ovulasyondan önce gözlenen dominant folikülün ovulasyondan sonra ortadan kaybolması ve douglasta sıvı görülmesi ile ovulasyon olduğunu söyleyebiliriz. İndirek yöntemler ise dominant folikül tarafından artan östradiol salgısı ve 37-38 saat sonra artan östradiolün neden olduğu LH tetiklenmesiyle gerçekleşen folikül rüptürü mekanizmasına dayanır. Bu indirek yöntemler; vücut sıvılarında LH ve östrojen ölçümüne ve östrojenin servikal mukus üzerindeki etkisine bağlıdır [10]. Bazal vücut ısısı, serum progesteron konsantrasyonu, üriner LH atılımı, beklenen menstrüasyon gününden 2-3 gün önce yapılan endometrial biyopsi bize ovulasyon hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Gebeliğin oluşması ise ovulasyonun kesin göstergesidir.

Ovulatuar bozuklukları değerlendirilirken ayrıntılı anamnez alıp tüm hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterlerine göre sınıflandırılırlar:

WHO Grup I: Hipogonodotropik Hipogonadal Anovulasyon

WHO Grup II: Normogonadotropik Normoöstrojenik Anovulasyon

WHO Grup III: Hipergonodotropik Anovulasyon

Anovulatuar kadınların %5-10'unda gonodotropin salınımını dolayısıyla ovulasyonu inhibe eden hiperprolaktinemi vardır.

2.1.1.2. Tubal Faktör: Tubal Oklüzyon ve Peritoneal Adezyonlar

Hastanın geçirilmiş pelvik inflamatuar hastalık (PİH), septik abortus, rüptüre appendiks, geçirilmiş ektopik gebelik veya tubal cerrahi öyküsünün olması tuba hasarının varlığını güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Geçirilen rekürren PİH tubal infertilite riskini arttırır, geçirilmiş 3 PİH atağı olan kadınların %50'den fazlasında tubal hasar meydana getirmektedir [11]. Fertilite değerlendirmesinin rutin bileşeni olan ultrason ile hidrosalpenks ve ciddi tubal hastalıklar tespit edilebilirken HSG ve laparoskopi infertil kadınlarda tubal açıklık değerlendirmesinde kullanılan iki klasik yöntemdir. Bunlardan laporoskopi ile kromopertübasyon tubal açıklık değerlendirmede altın standart kabul edilir [12]. Yapılan araştırmalara göre hidrosalpenks tespit edilen kadınlarda laparoskopik salpenjektomi yapılması IVF gebelik oranlarını iyileştirmektedir [12].

2.1.1.3. Uterin Faktörler: Anatomik ve Fonksiyonel Bozukluklar

Fertiliteyi olumsuz etkileyen anatomik uterus bozuklukları arasında konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, intrauterine adhezyonlar yer alırken endometrial polipler bu sınıflamaya dahil edilebilir fakat fertiliteye etkileri henüz net değildir. Fonksiyonel uterus bozuklukları arasında ise kronik endometrit, endometrial reseptivite bozuklukları sayılabilir. Konjenital uterin anomaliler paramezonefrik kanalların embriyolojik malprezentasyonundan kaynaklanarak fertilite azalmasına, gebelik komplikasyonlarına ve olumsuz fetal sonuçlara neden olabilir.

Konjenital uterin anomaliler %16 ile tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda daha sık olmak üzere infertilitesi olan kadınlarda %7,3 oranında izlenmektedir [13]. Uterusta herhangi bir lokalizasyonda bulunan myomun klinik gebelik, implantasyon, devam eden gebelik ve canlı doğum oranını azalttığı görülmüştür [14]. Submukozal ve intramural myomların implantasyon kaskadında yer alan HOX gen ekspresyonunda lokal azalmaya neden olarak implantasyon başarısızlığına neden olabileceği düşünülmektedir [15]. Yapılan araştırmalar submukozal myomların daha fazla olmak üzere intramural myomların da IVF başarısını azalttığını göstermiştir [16].

İntrauterin adhezyonlar (Asherman Sendromu) çoğunlukla missed, inkomplet abortus veya doğum sonrası yapılan küretaj işleminden sonra yani endometriumun travmaya maruz kalması sonucu gelişir. Asherman sendromu %43 infertilite, %62 menstruel düzensizlik ile prezente olur [17]. Tedavisinde ise histeroskopik adezyolizis tercih edilir.

Kronik endometrit, infertil kadınlarda gerçek prevelansının net olarak bilinmediği fertilite bozukluğuna neden olabilen bir etmendir. Kronik endometrit; servisit, tekrarlayan vajinit gibi alt genital sistem enfeksiyonu olan kadınlarda daha sık görülmektedir.

2.1.1.4. Erkek Faktör

Erkek infertilitesi nedenleri; hipotalamik- hipofizer bozukluk, primer gonadal bozukluk, sperm transport bozuklukları veya idiopatik olabilir. Primer gonadal yetmezlik azospermi ve oligosperminin ana nedenlerinden biridir. Klinefelter Sendromu, Y kromozom delesyonları, tek gen mutasyonları ve polimorfizmleri, kriptorşidizm, varikosel, enfeksiyonlar primer gonadal bozukluk nedenleri arasında

sayılabilir. İnfertilitede erkek faktörü değerlendirilirken genelde ilk basamak semen analizi ile başlar. Semen analizi meni hacmi, sperm konsantrasyonu, sperm hareketliliği ve morfolojisi hakkında bilgi almamızı sağlar [18].

Azospermi, standart mikroskopik incelemede hiç sperm olmaması, oligospermi sperm yoğunluğunun 20 milyon/ml'den az olması, ciddi oligospermi ise sperm yoğunluğunun 5 milyon/ml altında olması olarak tanımlanır.

2.1.1.5. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, yapılan infertilite değerlendirmesinde infertiliteyi açıklayabilecek bir neden saptanamadığında konulan bir tanıdır. İnfertil popülasyonda prevelansı %15'tir [19]. Açıklanamayan infertilite güvenilir bir şekilde saptanamayan sperm ve oosit fonksiyon anormallikleri, fertilizasyon, implantasyon veya embriyo gelişim bozukluklarını da gösterebilir.

Açıklanamayan infertilite nispeten artan yaşla birlikte fertilitedeki düşüşle ilgilidir. Bir araştırmada 35 yaş üzerindeki kadınlarda açıklanamayan infertilite tanısı 35 yaş altındaki kadınlara göre neredeyse iki kat fazla tespit edilmiştir [19]. Açıklanamayan infertilitede herhangi bir neden belirlenemediği için tedavi ampiriktir, amaç normal sayıdaki oosit ve spermden daha fazlasını doğru zamanda doğru yerde bir araya getirmektir.

2.2. İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertilite değerlendirmesi yaparken bireye değil çifte odaklanılmalıdır. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, ultrason ve nedene yönelik spesifik testler bu değerlendirmenin parçasıdır [20]. İnfertil çifti değerlendirirken kadın partnerin yaşı, infertilite süresi, geçmiş gebe kalma öyküsü önemlidir. Tablo 1' de infertilite değerlendirilmesi özetlenmeye çalışılmıştır [20].

Bir veya daha fazla yıl, korunmasız düzenli cinsel ilişkiden sonra gebe kalamayan tüm çiftlere değerlendirme önerilmektedir. Kadın partner 40 yaşına yaklaşırken fertilitenin düşmesi nedeniyle 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay boyunca korunmasız ilişki sonrasında gebe kalınmaması durumunda değerlendirme önerilmektedir. Ayrıca anamnezde oligomenore veya amenore öyküsünün olması, bilinen ya da şüphelenilen uterin yumurtalık peritoneal hastalık olması, evre 3-4

endometriozis hastalığının bulunması, bilinen ya da şüphelenilen erkek infertilitesi durumunda çiftlere erken değerlendirme önerilmektedir [20].

Tablo 1: Kadın Partner için Özgeçmiş ve Fizik Muayene Değerlendirmesi

ANAMNEZ
İnfertilitenin süresi, önceki tedavi ve sonuçları
Menstruasyon öyküsü (menarş yaşı, mens süresi ve karakteri, dismenore varlığı/şiddeti
Gebelik öyküsü (gravida, parite, gebelik sonuçları ve gebelikle ilişkili komplikasyon varlığı)
Önceki doğum kontrol yöntemleri, koit sıklığı ve cinsel işlev bozukluğu
Geçirilmiş cerrahi (prosedür, endikasyon, sonuçları), önceki hastaneye yatışları, ciddi hastalık veya yaralanmalar, pelvik inflamatuar hastalık ya da cinsel yolla bulaşan hastalığa maruz kalma
Tiroid hastalığı, galaktore, hirsutism, pelvik veya abdominal ağrı, disparoni
Önceki anormal pap smear testi ve tedaviler
Mevcut kullanılan ilaçlar ve alerjiler, tütün, alkol veya yasa dışı uyuşturu kullanımı, çevresel ve mesleki tehlikelere maruz kalma
Ailede gelişimsel gecikme, erken menopoz veya üreme sorunları varlığının öyküsü
FİZİK MUAYENE
Kilo, vücut kitle indeksi (BMI), kan basıncı ve nabız
Tiroid muayenesi, herhangi bir nodül veya hasssasiyet varlığı
Meme muayenesi, androjen fazlalığı belirtlilerinin olup olmaması
Vajinal servikal muayene, sekresyon, akıntı olup olmadığının değerlendirilmesi
Pelvik ve abdominal muayene varsa hassasiyetin tespit edilmesi, cul de sac ta hassasiyet veya nodülarite varlığı
Uterus büyüklüğü, şekli, konumu ve hareketliliği, adneksiyal kitleler veya hassasiyet varlığı

2.2.1. İnfertilite Değerlendirmesinde Tanısal Testler

İnfertilite tanısı konulduktan sonra tedavi siklusu başlamadan çiftlere nedeni belirlemek ve tedaviyi planlayabilmek için ek değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme; içerisinde over rezervi ve semen kalitesi tespiti, uterin kavitenin görüntülenmesi, enfeksiyoz hastalıklar açısından tarama gibi testleri içermelidir.

2.2.1.1. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Menstruel siklusta mevcut foliküler havuz büyüklüğü (oosit sayısı) azaldıkça dolaşımdaki inhibin B düzeyi azalır, bu durumda inhibin B'nin sağladığı feedback inhibisyonu azalarak özellikle erken foliküler fazda serum FSH değerinde progresif

bir artışa neden olur. FSH sekresyonundaki bu artış erken foliküler seçilmeyi uyarır bu durum da serum estrodiol düzeylerinde erken artışa, kısalmış foliküler fazın görülmesine neden olur [21]. Bu fizyoloji günümüzde kullanılan over rezervi testlerinin temelini oluşturmaktadır.

Bazal erken foliküler fazda (siklusun 2-4. günleri) FSH düzeyine bakan test bu fizyolojiyi kullanan sık tercih edilen bir testtir. Bunun yanında AMH, antral folikül sayısı (AFC) gibi testler de kullanılmaktadır. Serum estradiol düzeyleri ise ileri foliküler gelişimi ve dominant folikülün erken seçilmesini ki bu da yaşlanma fizyolojisinde olduğu gibi oosit rezervinin azaldığını predikte edebilir. Bazal FSH düzeyi normalken estradiol konsantrasyonu yüksekse (> 60-80 pg/mL) bu durumda gebelik ihtimali azalmıştır [22].

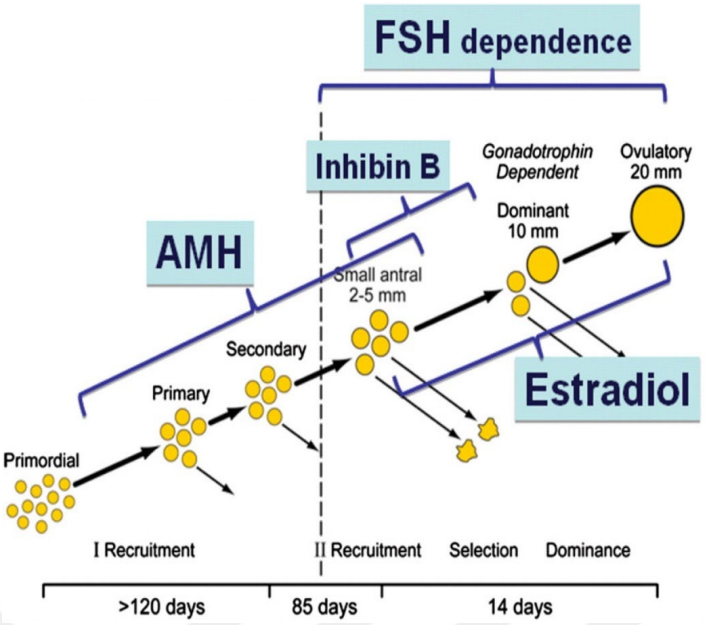
Antimülleryan hormon (AMH); preantral ve küçük antral foliküllerden salgılanan, TGF-beta ailesine ait foliküler havuz (oosit sayısı) hakkında bilgi almamızı sağlayan hormondur.

AMH düzeyinin <0,5 ng/mL olması IVF tedavi sürecinde üçten fazla folikül büyümesinin zor olacağını öngörmemizi sağlar ve bu da dolaylı olarak gebelik oluşum ihtimalini azaltır.

AMH düzeyinin <1 ng/mL olması yaştan bağımsız sınırlı yumurta sağlanabileceğini gebelik açısından zaman kaybetmememiz gerektiğini gösterir.

AMH düzeyinin >1 ng/mL fakat <3,5 ng/mL değerinde olması stimülasyona iyi yanıt alınabileceğini gösterir.

AMH düzeyinin >3,5 ng/mL olması yumurta miktarının fazla olduğunu, stimülasyona güçlü yanıtı gösterir. Bu değere sahip her hastada olmasa da polikistik over sendromunun klinik özellikleri görülebilir ve bu hasta grubunda OHSS açısından dikkatli olunmalıdır [23].



Şekil 1: Folikülogenezde AMH, inhibin B ve E2 salgısı [23]

Antral folikül sayısı (AFC), erken foliküler fazda transvajinal usg ile her iki overdeki iki boyutlu düzlemde ortalama çapı 2-10 mm arasında olan antral foliküllerin toplam sayısıdır. Düşük AFC diyebilmek için her iki overde toplam 3-6 veya daha az antral folikül olmalıdır ve bu da over situmülasyonuna zayıf yanıt ile ilişkilidir [23].

Klomifen sitrat stimülasyon testi (CCCT) ile klomifen sitrat tedavisi öncesinde ve sonrasında (günde 100mg klomifen sitrat siklusun 5. günü başlanır ve 9. gününe kadar kullanılır) yani genel olarak menstruel siklusun 3. Ve 10. gününde serum FSH değerileri ölçülerek de over rezervi değerlendirilebilir. Azalmış oosit sayısına sahip kadınlarda FSH salgısının inhibisyonunu gerçekleştirecek yeterli estrodiol sekresyonu olmadığı için FSH siklüsün erken aşamsında yükselir. Bu nedenle klomifen stimülasyonundan sonra artan FSH konsantrasyonu oosit rezervinin azalmış olduğunu gösterir [23].

2.2.1.2. Semenin Değerlendirilmesi

İnfertil çifte yaklaşırken erkek faktörünün değerlendirilmesinde ilk başvurulan test uygun bir semen analizidir. Hastalara 2 veya 3 günlük cinsel perhizi içeren standart talimatlar semen toplama öncesinde verilmelidir. Eğer anormal bir sonuçla karşılaşılırsa test tekrarlanmalı bunun için de en az 4 hafta beklenmelidir [18]. Standart semen analizinde semen hacmi, pH, sperm konsantrasyonu, sayı, motilite, morfoloji,

aglütinasyon, lökosit sayısı incelenir ve bunlar için referans değerler WHO tarafından Tablo 2'de gösterildiği şekilde belirlenmiştir [24].

Tablo 2: Semen analizi referans değerleri

Parametreler	Referans Değerler
Hacim	1.5-5.0 mL
pH	>7,2
Viskozite	<3 (skala 0-4)
Sperm Konsantrasyonu	>20 milyon/mL
Total Sperm Sayısı	>40 milyon/ejekulat
Yüzde Motilite	>%50
İleri Hareketlilik	>2 (0-4)
Normal Morfoloji	>%50 normal
Yuvarlak Hücre Sayısı	<5 milyon/mL
Sperm Aglütinasyonu	2 (0-3)

İnfertil erkeklerde anormal semen analizi (sperm konsantrasyonu <10 milyon), cinsel disfonksiyon ile mevcutsa ileri inceleme, endokrinolojik değerlendirme yapılmalıdır. Obstriktif olmayan azospermi veya ciddi oligospermisi (<5 milyon/mL) olan erkeklere karyotipleme yapılmalıdır.

2.2.1.3. Uterin Kavite ve Fallop Tüplerinin Değerlendirilmesi

Uterin kavitenin değerlendirilmesinde başlıca üç yöntem vardır; bunlar HSG, TvUSG veya salin sonohisterografi ve histeroskopidir. Günümüzde değerlendirme çoğunlukla HSG ve TvUSG ile başlıyor olsa da hasta bazlı seçim yapmak önemlidir.

HSG uterin kavitenin boyutunu, şeklini, intrauterin yer kaplayıcı lezyonları (end polip, submukoz myom) değerlendirmemizi sağlar. Bir çalışma HSG'nin intrauterin patolojiyi saptamada doğruluğunu, anomalinin ne olduğuna bağlı değişse de histeroskopiyle karşılaştırıldığında sensitivitesini %98, spesifitesini %35 olarak bulmuştur [25].

TvUSG genellikle uterin kaviteyle ilişkili patolojileri değerlendirmemizi sağlamaktadır. Salin sonografi ise TvUSG'ye eş zamanlı katater aracılığıyla uterusa

steril salin infüzyonu verilmesiyle uterin kavite konturlarını ve uterin kaviteyi daha detaylı incelemeyi sağlayan yöntemdir. Salin sonografi intrauterin daha küçük patolojileri görmemizi ve tubal açıklığı değerlendirmemize de olanak sağlar.

Histeroskopi intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisi için altın standart yöntem olarak kabul edilir. Günümüzde yaygın kullanılmaya başlanan 3D USG ise uterusun dış ve iç konturları hakkında detaylı bilgi sağlarken konjenital uterin anomali tanısında oldukça değerli bilgiler edinmemizi sağlar.

Laparoskopik kromopertübasyon tubal faktörlerin değerlendirilmesinde son ve kesin test olarak kabul edilir. Laparoskopi uterus, over, tuba, peritoneal yüzeylerin anatomisini net bir şekilde ortaya koyarken aynı zamanda tedavi imkanı da sunar.

2.3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

IVF işlemi ovaryan stimülasyon ile başlayan transvajinal ultrasonografi eşliğinde oositlerin toplanması ile devam eden laboratuvarda fertilizasyon ve embriyo kültürü yapılmasını takiben embriyonun uterusa transservikal yolla transferi ile sonlanan her basamağı iyi koordine edilmiş bir tedavi sürecidir. IVF ile dünyaya gelen ilk sağlıklı bebek 1978'de doğmuştur [26]. IVF öncelikle onarılamaz tubal kaynaklı infertilitenin üstesinden gelmek için yapılmışsa da sonrasında infertilitenin her sebebinde yaygın bir tedavi şekli olarak kullanılmıştır. Günümüzde YÜT çok gelişmiş ve yaygınlaşmış olup bu sayede dünya genelinde milyonlarca doğum sayısına ulaşılmıştır.

2.24. IVF HASTALARINDA KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON

İdeal ovaryan stimülasyonunda amaç düşük iptal oranı sağlayan, yan etki riskini minimalize eden, oosit toplama başına kümülatif canlı doğum oranını (hedef term doğumla sonuçlanan tekiz gebelik) maksimize eden hasta bazlı yöntemin seçilmesidir. Ovulasyon indüksiyonundan farkı tek bir folikül yerine multifoliküler gelişimi uyarmaktır.

Kontrollü ovaryan stimülasyonu literatürde uzun, kısa ve ultra kısa protokoller olarak tanımlanmıştır. GnRH agonistinin uzun protokolde kullanılmasında kısa ve ultra kısa protokole göre gebelik oranı daha yüksek olarak bulunmuştur. Protokoller

arasında canlı doğum oranında farklılık bulunmamıştır fakat bu sadece 3 çalışma tarafından gösterilebilmiştir [27].

2.4.1. GnRH Agonist Supresyonu ile Gonodotropin Stimülasyonu- Uzun Protokol

GnRH agonistleri endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu baskılayarak siklus üzerinde maksimum kontrolü sağlayabilen yaygın kullanılan ovaryan stimülasyon yöntemidir. Bu baskılama aynı zamanda prematür LH pikini de önler.

Normal menstrüel siklusun 28 gün sürdüğü varsayılarak GnRH agonisti siklusun 21. gününde yani ovulasyondan yaklaşık 1 hafta sonra başlanır. Çünkü bu mid-luteal faz hipofizer gonadotropin salınımının yeni folikül gelişimi uyarma ihtimalinin en az olduğu fazdır [28]. Eğer kadında mensler düzensizse öncesinde oral kontraseptif ile menstrüasyon düzenlenip GnRH agonisti oral kontraseptif kesilmeden 1 hafta önce başlanabilir.

Löprolid asetat (subkutan uygulama), buserelin asetat (subkutan veya intranasal uygulama), triptorelin (subkutan uygulama) en sık kullanılan GnRH agonistleridir. GnRH agonistlerinin başlangıç dozu bireyselleştirilmeli, fakat çoğunlukla günlük 150-300 IU arası tercih edilmektedir. Bu tedavi hipofiz supresyonu gerçekleşene kadar -estrodiol <30-40 pg/mL ve >10mm çapında folikül olmadığında yani oosit havuzu senkron ve uniform olana kadar- devam edilir. Ardından baskılanmayı takiben idame doza geçilir. Stimülasyon başladığında ise birçok klinisyen hMG ve/veya gonadotropinleri foliküler büyümeyi uyarmak için birlikte kullanır.

Stimülasyona yanıt seri estradiol ölçümleri ve transvajinal ultrason ile takip edilebilir. Çoğunlukla stimülasyon, 7-12 gün yani diğer foliküller 14-16mm iken en az iki folikülün ortalama çapı 17-18mm olana kadar ve serum estrodiol seviyesi oosit havuzunun toplam boyut ve matüritesini yansıtana kadar devam eder. Stimülasyon boyunca transvajinal ultrason ile endometrial kalınlık takip edilir ve endometrial kalınlık >8-9mm veya trilaminar görüntüdeyse sonuçların en iyi olduğu ve bu zamanda hCG uygulanması tavsiye edilir [29].

2.4.2. GnRH Agonist Alevlenme Etkisi ile Gonodotropin Stimülasyonu-Kısa Protokol

GnRH agonist kısa veya flare protokol olarak da bilinirken GnRH analoğu uzun protokollerden farklı olarak bu protokolde endojen gonadotropinlerde baskılanma meydana getirmez. Genellikle tedavi mensin 2-4. günleri arasında uygulanmaya başlar ve azalmış dozlarla devam ederken doz ayarlaması tedaviye verilen cevaba göre ayarlanır. Bu protokol özellikle over rezervi kısıtlı ve stimülasyona yanıtın düşük olacağı düşünülüyorsa tercih edilebilir [30].

2.4.3. GnRH Antogonist Stimülasyon Protokolü

GnRH antogonistleri agonistlerden farklı olarak GnRH reseptörlerini kompetetif bağlayarak daha kısa sürede gonadotropin supresyonuna neden olurlar. GnRH antagonist tedavi agoniste göre birçok avantaj sağlayabilir. Bu avantajlar:

GnRH antagonist tedavisindeki amaç prematür LH pikini önlemek olduğu ve tedavinin etkisi hemen başladığı için tedavi folikül gelişiminin geç dönemlerine kadar ertelenebilir [31]. Bu aynı zamanda bu tedaviyi alan kadınlarda östrojen eksikliği semptomlarını da önlemiş olur.

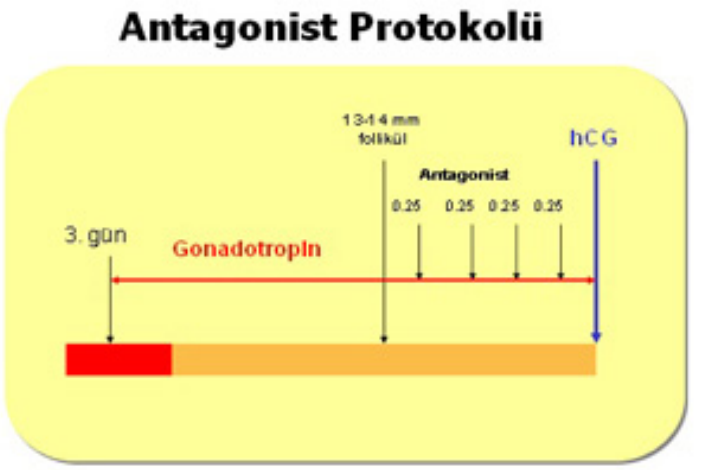
Tedavide verilen gonodotropin toplam dozu ve süresi azalmıştır [31].

GnRH agonistteki flare etki antagonist tedavide görülmediği için tedavideki kadınlarda folikül kisti geliştirme riski daha azdır.

GnRH antagonist uygulanan hastalarda ciddi OHSS riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir [31].

GnRH antagonist tedavi günlük küçük dozlarla uygulandığından hasta uyumu zordur bu da bu tedavinin dezavantajı olarak gösterilebilir. Bir başka dezavantaj olarak da oosit havuzundaki asenkronizasyon gösterilebilir.

Ganireliks ve cetrorelix klinikte sık tercih edilen gonadotropin antagonistleridir. GnRH antagonist kısa protokolün özeti Şekil 2’ de gösterilmiştir [32].



Şekil 2: GnRH antagonist protokolü [32]

2.5. OVULASYONUN TETİKLENMESİ

Folliküller matür oosit barındıracak büyüklüğe ulaştığında yani iki ya da daha fazla folikülün ortalama çapının 18 mm ve üzerinde olması ile veya her bir dominant folikül başına serum estradiol düzeyinin 200 pg/mL'nin üzerinde olmasıyla ovulasyonun gerçekleşebilmesi için tetikleyici bir ajan kullanılır. Ovulasyonun tetiklenmesi amacıyla serum hCG, üriner hCG, rekombinant LH preperatları veya GnRH agonistleri kullanılabilir. hCG ve rLH preperatları endojen luteinizan hormon (LH) dalgalanmasını taklit etmek amacıyla kullanılmaktadır. 2016' da yapılan bir çalışmada rekombinant hCG ile üriner hCG kullanımının klinik sonuçlar açısından bir farkı olmadığı gösterilmiştir [33]. GnRH analoğu ise antagonist protokolde ovulasyon tetiklenmesi amacıyla kullanılmaktadır.

2.6. FOLİKÜL ASPİRASYONU

Oosit toplama işlemi genellikle hCG uygulamasından 34-36 saat sonra gerçekleştirilir ve günümüzde oosit toplamada altın standart yöntem ultrason eşliğinde transvajinal aspirasyon olarak kabul edilir. İşlem öncesinde enfeksiyon açısından yüksek riskli kadınlara profilaktik antibiyotik tedavisi önerilse de her hastaya rutin profilaktik antibiyotik uygulaması önerilmemektedir [34]. Steril plastik bir kılıfta vajinal prob (5-7 MHz) ile tek kullanımlık 16-17 gauge iğne ile folikül sıvısı ve oositler aspire edilir.

2.7. SPERM TOPLAMA VE HAZIRLAMA TEKNİKLERİ

Yapılan semen analizi normal ise sperm direk ejekülattan elde edilebilir. Fakat sperm analizinde anormallik olması ya da ejekülattan sperm elde edilmemesi durumunda cerrahi yöntem başta olmak üzere farklı tekniklere başvurulur [35].

İntrauterin inseminasyon (IUI); oligospermi, astenospermi, düşük ejekülat hacmi, sperm otoantikorları ve servikal faktör varlığında tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemin başarısını sperm dansisitesi, motilitesi ve morfolojisi etkilemektedir. En iyi sonucun toplam hareketli sperm sayısının 10 milyon/ml değerini geçmesiyle elde edildiği gösterilmiştir [36]. IUI için sperm eldesinde en çok kullanılan yöntemler; konvansiyonel yıkama, 'swim-up' tekniği ve dansite gradient santrifüjleme tekniğidir. Gebelik oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 'swim-up' ve dansite gradient santrifüjleme tekniğinin konvansiyonel yıkamaya üstün olduğu gösterilmiştir [37].

Eğer erkek partnerde düzeltilemeyen obstriksiyon, konjenital vas deferens yokluğu mevcutsa mikrocerrahi yöntemiyle yapılan epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ile sperm elde edilebilir. İnce iğnenin kullanıldığı perkütan epididimal sperm aspirasyon (PESA) yöntemiyle de spermler başarılı bir şekilde toplanabilir [38].

Obstriktif olmayan azospermisi olan erkek partnerde başvurulan epididimal tekniklerin başarısız olması durumundan spermlerin direk testisten elde edilebildiği testiküler sperm ekstraksiyonu ve aspirasyonu (TESE ve TESA) yöntemi kullanılabilir. TESE için en iyi zaman oosit toplama günü ya da bir gün öncesidir. Unutulmalıdır ki ciddi erkek infertilitesi mevcutsa bu hastalara karyotipleme ve Y kromozom analizi önerilmelidir [39].

2.8. FERTİLİZASYON

Fertilizasyon konvansiyonel mikro-inseminasyonla ya da özellikle bilinen erkek faktörü varsa İCSİ ile sağlanabilir [40]. Genel olarak sağlanan koşullar %5-20 oksijen ve %4-7 karbondioksit içeren havada %94-98 nemde 37□C'de 12-18 saat inkübasyondur. Konvansiyonel yöntemde akrozom reaksiyonu spermin zona pellusidayla buluşmasıyla başlar ve spermin penetrasyonunu sağlar. Spermin bu penetrasyonu aynı zamanda oositte de birtakım değişimleri aktive eder. İCSİ yönteminde ise spermin akrozom reaksiyonuna gerek kalmadan sperm direk ooplasma içine enjekte edilir. Yapılan bir çalışmaya göre İCSİ erkek faktörü olmayan infertil

hastalarda konvansiyonel yönteme göre bir avantaj sağlamamaktadır [41]. Fertilizasyonla oositte ikinci mayotik bölünme uyarılarak ikinci polar cisimcik oluşur. Oositler inseminasyondan 18 saat sonra değerlendirilir ve bir tanesi oosit bir tanesi spermden olmak üzere görülen iki ayrı pronükleus ve perivitelin aralıkta iki polar cisimciğin görünmesi döllenmenin işareti olarak kabul edilir.

2.9. EMBRİYO SEÇİMİ VE TRANSFERİ

Embriyo transferi en sık oosit toplama işleminden 5 gün sonra -5. gün- yapılsa da 2. ve 3. günlerde de yapılabilmektedir. 5. gün yapılan embriyo transferi, embriyoların bir kısmının kaybedilmesiyle daha kaliteli embriyo seçimi yapılmasını aynı zamanda çoğul gebeliğin daha az görülmesini sağladığı için tercih edilir. 2. ve 3. gün yapılan embriyo transferleri karşılaştırıldığında 3. gün yapılan embriyo transferinden sonra klinik gebelik oranı artsa dahi embriyo transferi 2. günden 3. güne ertelendiğinde canlı doğumda iyileşme net olarak gösterilememiştir [42].

Embriyo transferi transservikal olarak transabdominal ultrason eşliğinde transfer kateter ucu endometrial kavitenin üst veya orta kısmına gelecek şekilde gerçekleştirilir [43]. Yumuşak katater endometriumda daha az travma oluşturarak embriyonun transferini sağladığı için tercih edilir.

2.10. İMPLANTASYON

'Hatching' olayı, implantasyon öncesi embriyonun genişlediği ve zona pellusidadan çıktığı doğal bir süreçtir. 'Yardımlı Hatching' ise zona pellusidanın yapay olarak inceltildiği embriyonun yaklaşık 3. gün çıkmasını sağlayan teknik ve işlemleri kapsamaktadır. Mevcut kanıtlar yardımcı hatching prosedürünün kötü prognozlu seçilmiş bireylerde uygulanabileceğini fakat rutin uygulanmaması gerektiğini göstermektedir [44].

İmplantasyon çok sayıda karışık ve komplike sinyal yolakları içerir. Bu süreçte adezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri olmak üzere çok çeşitli moleküller rol oynar. Başarılı implantasyon için endometrium ve endometriumdaki bu yolakların blastokist ile etkileşimlerinin sorunsuz olması gerekmektedir.

2.11. LUTEAL FAZ DESTEĞİ

IVF tedavisi alan hastalarda luteal fazdaki anormal düşük LH düzeyi endometrial matürasyon ve erken gebeliği desteklemek için yetersiz kalabilir. Hangi hastanın luteal faz desteğine ihtiyacı olup olmayacağını öngörmek çok mümkün değildir [45]. Bu nedenle genelde progesteron takviyesi oosit toplama günü veya embriyo transfer zamanı rutin olarak başlanır.

Progesteron oral, vajinal, intramüsküler ve subkutan olarak uygulanabilir. Tercih edilen herhangi bir yolla tedavi diğerine üstün bulunmamıştır fakat oral progesteronla elde edilen sonuçlar net değildir [46]. Luteal destek açısından progesteron kullanımının ne kadar devam edeceği kesin olmamakla beraber genellikle 8-10. gestasyonel haftaya kadar devam edilir [47].

2.11. EMBRİYO KRİYOPREZERVASYONU

Embriyo kriyoprezervasyonu, elde edilmiş embriyo transfer edilemiyorsa başvurulan bir yöntemdir. Bu kriyoprezervasyon süreci donma ve çözme olmak üzere 2 evreden oluşur. Dondurma işleminde; kriyoprezervatifin artan konsantrasyonlarla osmoz aracılığıyla geçişi ile selüler sıvı, kriyoprotektanlarla yer değiştirir ve bu işlemde intraselüler sıvının kristalizasyonundan kaçınıp hücresel hasar verilmemeye çalışılır. Embriyolar zigottan blastokiste her evrede dondurulabilir.

Embriyo transferi için gerekenden fazla embriyo elde edilmişse, transfer yapılacak hastada OHSS semptom ve bulguları gelişmişse [48] ya da endometriyum embriyo transferi için uygun değilse embriyo kriyoprezervasyonuna başvurulmaktadır. Yüksek kaliteli embriyolar genelde taze transfer için seçilmesine rağmen dondurma işleminde özellikle vitrifiye yöntemiyle dondurulmuş embriyo transferin toplam başarı oranı taze transferle yaklaşık olarak aynı gözlenmiştir. 2017'de yapılan bir çalışmada, kümülatif canlı doğum oranları; embriyo kriyoprezervasyonu yapılan ve taze transfer yapılan hastalarda karşılaştırılmış ve bir diğerinin diğerine üstün olmadığını gösteren orta kalitede kanıt tespit edilmiştir [49].

Embriyo kriyoprezervasyonu yapılmış embriyolar eğer normal ovulatuar fonksiyon mevcutsa doğal siklus takip edilerek transfer edilebilir. Buna alternatif olarak genelde kullanılan yöntem, mens başlangıcıyla veya hemen ardından başlanan ekzojen östrojen (günlük oral 4-6mg mikronize östradiol veya 0,2-0,4mg transdermal

östradiol) ve progesteron (günlük 50-100mg im, günde 2 defa vajinal jel) ile yapılan ardışık tedavi ile endometriyal gelişimin takip edildiği siklus aracılığıyla gerçekleştirilebilir [50]. Bu endometrial hazırlık rejimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir [51].

2.13. TİROİD HORMONU VE İNFERTİLİTE

Şiddetli tiroid fonksiyon bozukluğu hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı, over uterus gibi üreme organlarının fonksiyonunu direk ve dolaylı etkileyerek menstrual düzensizlik ve infertiliteye neden olmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda infertilite prevelansı net bir şekilde bilinmemektedir. Bazen tiroid fonksiyonu normale döndükten sonra dahi fertilite sorunları devam edebilir ve bu hastalara gebelik elde etmek amacıyla yardımcı üreme teknikleri önerilebilir [52]. Artan kanıtlar özellikle yaşlı, hamile ve infertil kadınlarda rutin tiroid taramasını desteklemektedir.

2.13.1. Normal Tiroid Fizyolojisi

Tiroid hormon sentezi diyetle uygun miktarda iyot alımına bağlıdır. İyot ince bağırsaklardan iodid(I^-) olarak emilir ve hipofizden salgılan TSH etkisiyle tiroid bezine taşınır. Tiroid bezinde iodid elemental iyoda okside edilir elemental iyot tirozine bağlanır. Elemental iyodun tirozine bağlanmasıyla monoiodotirozin ve diiodotirozin oluşur ve bu yapılar da birleşerek tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)' i oluştururlar. Bu iodinize bileşikler tiroid foliküllerinde tiroglobulin molekülüne bağlanarak depolanırlar. TSH iodotironin moleküllerinin parçalanarak tiroid hormonu olarak dolaşıma salgılanmasına neden olur.

T4, T3'ün prohormonu olarak görev alır. Tiroidin primer salgı ürünü T4, 5-deiodinaz tirozin enzimi tarafından daha potent ve aktif olan T3'e dönüştürülür [53]. Normal yetişkinde günlük salgılan T4'ün üçte biri T3'e yaklaşık %40'ı inaktif rT3'e dönüştürülür. Tiroid hormonları gelişme, büyüme ve metabolizma gibi hemen hemen tüm vücut fonksiyonlarında görev alır.

Tiroid aksı hipotalamik TRH tarafından uyarılırken dopamin ve somatostatin tarafından inhibe edilir. Hipofizden TSH salınımı dolaşımdaki en ufak tiroid hormon

değişikliklerine oldukça duyarlıdır ufak değişiklikler TSH'da büyük artışlara yol açabilir.

2.13.2. Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH ve diğer tiroid hormon testleri dünya çapında yaygın olarak kullanılmakta olup test sonuçları ise tanı ve tedaviye ilişkin karar vermede önemli rol oynamaktadır [54].

TSH, tiroid hormonunun doku düzeyindeki etkisini çok hassas yansıtan hipofizden salgılanan bir hormondur. T4 hormonunun varlığı, azlığı ya da çokluğu hipofize etki ederek TSH salınımını belirler. Bu nedenle eğer hastada hipotalamik veya hipofizer bir hastalık yoksa TSH, tiroksin hormonu ve doku düzeyinde tiroid hormonunun etkinliği hakkında bize bilgi verir.

Serbest tiroksin (sT4), TBG seviyesinden etkilenmeyen dolayısıyla tiroid hormon ölçümü için tercih edilebilen bir hormondur.

Tiroid hormon testlerinin referans aralığı testin çalışıldığı labaratuvara bağlı oldukça değişmektedir, tiroid fonksiyon test sonuçlarına normal diyebilmek için çoğu labaratuvarın kullandığı referans aralığı Tablo 3'te gösterilmiştir [55]. Biz çalışmamızda bu değerleri göz önünde bulundurarak labaratuvarımızda TSH değerini 0,5-4,5 mIU/L referans aralığını normal, diğer değerleri de tablodaki referans aralığı doğrultusunda normal kabul ettik.

Tablo 3: Tiroid Fonksiyon Testleri Referans Aralığı

Parametre	Referans Aralığı
TSH	0,3-4,2 mIU/L
T4	0,9-1,7 ng/dL
Anti-TPO	<9,0 IU/mL
Anti- Tg	<4,0 IU/mL

Total T3 ve reverse T3 hassas immunoassay yöntemiyle ölçülebilir, fakat çoğu zaman klinik duruma ek katkı sağlamadaki kısıtlılığı nedeniyle klinikte pek tercih edilmemektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı TSH reseptörü, tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg)' e karşı gelişen otoantikorların varlığıyla tiroid bezinde gerçekleşen şiddetli inflamasyonla karşımıza çıkmaktadır. Otoimmün tiroid hastalığı hipotiroidizm ve hipertiroidizme neden olan tiroid fonkisyon bozukluğunun en yaygın şekillerinden biridir. Günümüzde otoantikorlar kanser, romatoid artrit, çölyak hastalığı gibi birçok hastalıkta erken tanı imkanı sunmaktadır. TSH ile reseptöre bağlanmak için yarışan otoantikorlar TSH reseptör antikorları (TRab) olarak bilinir ve bunlar stimüle edici ve inhibe edici grup olarak ayrılır. TPO ve Tg otoantikorların otoimmün tirotoksikoz ya da otoimmün hipotiroidizmdeki yeri henüz tam olarak netleşmemiştir. Fakat otoimmün tiroid hastalığı olan çoğu hastada bu antikorları pozitif görmek mümkündür.

2.13.3. Hipotiroidi Tanı ve Tedavisi

Primer hipotiroidide dolaşımdaki tiroid hormonları azalmış ve buna bağlı hipofizden salgılanan TSH hormonu artmıştır. Hipotiroidi aynı zamanda hipofiz bezi yetmezliklerinde de görülebilir. Hipotiroidi, menstrüel düzensizlik ve tekrarlayan düşüklere neden olabilir. Hipotiroidi ile başvuran hastalarda en yaygın semptomlar yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı, konstipasyon ve kserodermadır. Tanı tiroid hormonlarını ölçen labaratuvar testleriyle doğrulanır. Hipotiroidi tedavisi levotiroksin gibi sentetik tiroid hormon replasmanı ile vücutta eksik olan tiroid hormon ihtiyacının karşılanmasıyla gerçekleştirilir [56].

2.13.4. Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi

Hipertiroidi baskılanmış TSH ile yüksek T4 veya T3 düzeylerinin eşlik ettiği tiroid fonksiyon bozukluğudur. Hipertiroidi ile başvuran hastalarda klinikte sinirlilik, sıcak intoleransı, tremor, çarpıntı, ishal ve aynı zamanda menstrüel düzensiz görülebilir [57]. Hipertiroidisi olan hastalarda Graves hastalığı sık görüldüğü için Trab ölçümü ile doğrulama önerilir [58]. Bu ölçümden sonra Trab pozitif ise çoğu hastaya ileri araştırma amacıyla radyoaktif iyot uptake taraması yapılır bu tarama sayesinde diffüz toksik guatr, tek sıcak nodül, multinodüler guatrı ayırt etmek amaçlanır. Hipertiroidinin tedavisinde antitiroid ilaçlar (metimazol), beta blokerler (propranolol), radyoaktif iyot veya cerrahi hastanın klinik durumuna göre tercih edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2023 – Aralık 2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi 'ne IVF amacıyla başvurmuş TSH değerleri normal 98 ötiroid hastayı kapsamaktadır.

Çalışmamız prospektif, vaka kontrol çalışması olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya 23 ila 35 yaş arasında folikül uyarıcı hormon (FSH) ≤ 12,0 IU/L, TSH değerleri ≥ 0,5mIU/L ve ≤ 4,5 mIU/L olan, her iki yumurtalığında morfolojik anormallikler olmayan, over rezervinin normal olduğu, BMI'nin 20 ile 30 arasında olan ve ek endokrin hastalık öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Adetin 2-4. günü IVF polikliniğine başvuran 22 ile 35 yaş arasında olan hastalardan bazal FSH, estradiol, prolaktin testleri istenmiş olup hastaların over rezervini değerlendirmek amacıyla TvUsg aracılığıyla antral folikül sayıları belirlenmiştir. Aynı zamanda bu hastalardan TSH, T4 ve olası tiroid antikorunun varlığı açısından anti TG ve anti TPO istenip kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kontrollü over hiperstimülasyonu gerçekleştirilen 86 hastaya GnRH analog protokol uygulanmış, 12 hastada ise dondurulmuş embriyo transferi yapılmıştır. Tedaviye yanıtı belirlemek ve tedaviyi düzenlemek amacı ile hastaların menstrüel sikluslarının 2-4. gününde transvajinal ultrasonografi ile antral folikül sayıları tespit edilmiştir. Gonadotropin agonist tedavi için in vitro üretilen rekombinant insan FSH'ı içeren follitropin alfa ve follitropin beta ampül subkutan enjeksiyon ile uygulanmıştır. Gonadotropin başlangıç dozu 150-300 IU/gün olarak seçilmiş ve bu seçimde hastaların yaşı, hormon seviyeleri, antral folikül sayıları göz önünde bulundurulmuştur. Over yanıtına göre sitümülasyonun 5. gününden itibaren gonadotropin doz ayarlamaları yapılmıştır. En az 3 dominant folikül çapı 17 mm ve üzeri olduğunda ovulasyon tetiklenmesi amacıyla 250 mcg/0.5 IU rekombinant hCG (Ovitrelle ®) subkutan olarak uygulanmıştır. HCG enjeksiyonunu takiben 36 saat sonra oosit toplama(OPU) yapılmış olup standart İCSİ prosedürü ile elde edilen embriyolar yaklaşık 2-3 gün sonra transfer edilmiştir.

Kliniğimizde, DET için ise menstruel siklusun 2. gününde 2 mg estradiol tablet (Estrofem ®) günde 3 kez per oral başlanmıştır. Sonrasında tedavinin 12-13. günlerde

TvUsg ile endometrial kalınlık 8 mm ve üzerinde ise hastalara 100 mg vajinal progesteron (Progestan ®) verilmiştir. Ayrıca tüm hastaların tedavisine 100mg coraspin® eklenmiştir.

Çalışmamızda embriyo transferinin 12. gününde hastalar kliniğimize çağırılarak kanda serum beta- hCG ölçümü yapılmış ve beta- hCG değeri >5mIU/ml üzerindeki hastalar gebe kabul edilmiştir. Ardından beta hCG değerine göre 2 günlük veya haftalık kontrole çağırılarak 5-6. gestasyonel haftalarda fetal kalp atımının görüldüğü hastalar klinik gebe kabul edilmiştir. Beta hCG düzeyi TvUsg ile görülemeyecek ölçüde düşük seyreden ve ultrasonografik bulguların öncesinde kayıp ile sonuçlanan gebelikler kimyasal gebelik, ultrasonografik görülebilen gs veya crl mevcut iken fetal kalp atımlarının oluşmadığı hastalar ise abortus kabul edilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

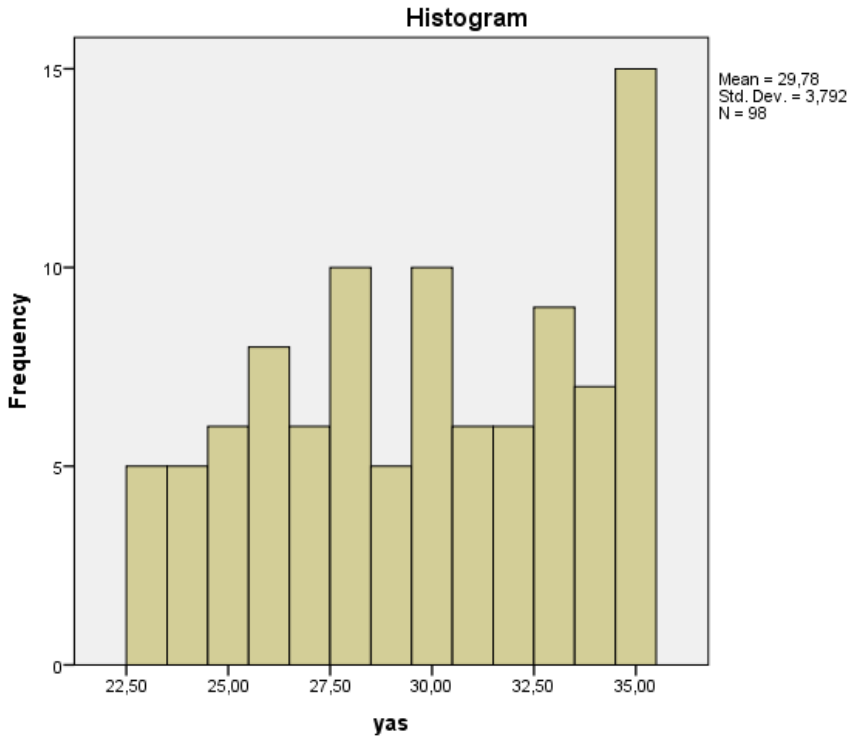
Çalışma kapsamında elde edilen verilerin analizi için SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Veri setine ilişkin betimleyici istatistiklerin ortaya konabilmesi için değişkenlere ilişkin frekansdeğerleri incelenmiş, eksik veri olup olmadığı kontrol edilmiş ve değişkenlere ilişkin ortalama ve standart sapmalar hesaplanmıştır. Ardından veri setinin normal dağılıp dağılmadığını tespit edebilmek için normal dağılım varsayımlarından basıklık-çarpıklı değerleri incelenmiştir. Bir değişkene ilişkin basıklık-çarpıklı oranları ±2 arasında değer alıyorsa normal dağıldığı varsayılmaktadır (Garson, 2012). Verilerin normal dağıldığı görüldükten sonra kategorik (süreksiz) değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare analizi yürütülmüştür. Yürütülen analizlerin tamamı %95 güven aralığında ($p<0.05$) ele alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız, dahil edilme kriterlerini karşılayan, Mart 2023 – Aralık 2023 tarihleri arasında tüp bebek merkezimize başvurup transfer yapılan tiroid değerleri normal aralıkta 98 hastanın incelenmesi ile yapılmıştır.

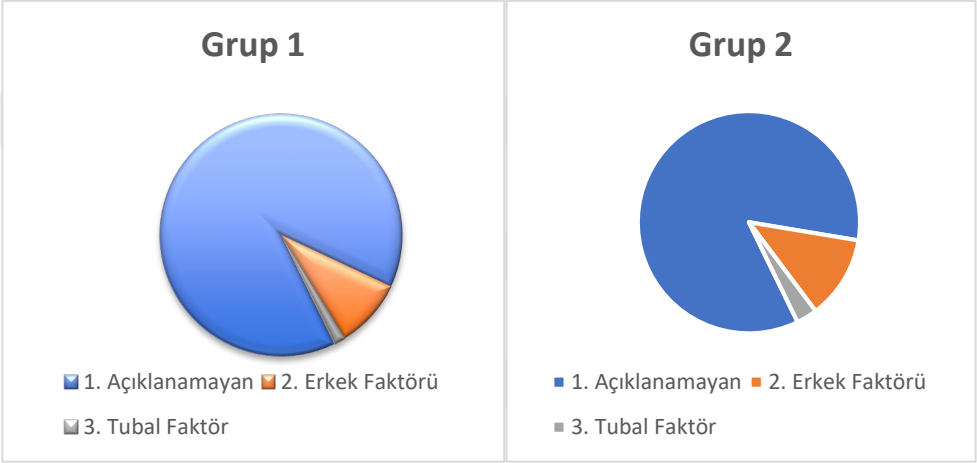
Bu hastalardan 55 tanesinin tiroid hormonu 0,5 ile 2,5 arasında iken, 33 hastanın tiroid değeri 2,5 ile 4,5 arasındadır. Her iki gruptan da tiroid antikorlarının etkisini değerlendirmek amacıyla anti TG ve anti TPO istenmiştir. Aynı zamanda çalışmaya katılan tüm hastalardan transfer öncesi infertilite nedenini tespit etmek amacıyla adetin 2-4. Günü FSH, estradiol, prolaktin istenmiş olup hastaların oosit rezervini tespit etmek için TvUSG ile bazal oosit sayısı belirlenmeye çalışılmıştır. Aynı zamanda erkek faktörü de sperm analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların HSG görüntüleri normal olup uterin faktör dışlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen olguların yaşları 22 ile 35 arasında değişmekte olup; ortalaması 29,77(ss 3,79)'tir. (Grafik:1)



Grafik 1: Çalışmadaki hastaların yaş dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların infertilite nedenine bakacak olursak TSH 0,5-2,5 arasında olan kontrol grubu hastalarımızın (Grup 1) %89,2307692'sinde neden açıklanamayan, %9,23076923'ünde erkek faktörü, %1,53846154'ünde tubal faktördür. TSH değeri 2,5 ile 4,5 arası olan vaka grubu hastalarımızın (Grup 2) ise %84,8484848'inde neden açıklanamayan, %12,1212121'inde erkek faktörü, %3,03030303'ünde tubal faktör olarak tespit edilmiştir. (Grafik:2) Bu anlamda oranlar birbirine yakın tespit edildiği için infertilite nedeninin sonuca etkisi minimalize edilmiştir.



Grafik 2: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların infertilite nedeni

Grup 1'deki hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, ortalama FSH değeri 6,85 ± 1,99 mIU/mL; ortalama estradiol değeri 49,08 ± 22,38 pg/mL; ortalama serbest serum T4 düzeyi 1,25 ± 0,16 ng/dL ve ortalama prolaktin düzeyi 23,95 ± 17,04 ng/mL olarak saptanmıştır. Mensin 2-3. gününde yapılan tvUSG de ise sağ ve sol overde izlenen toplam folikül sayısı ortalama 7,6 ± 0,82 olarak tespit edilmiştir.

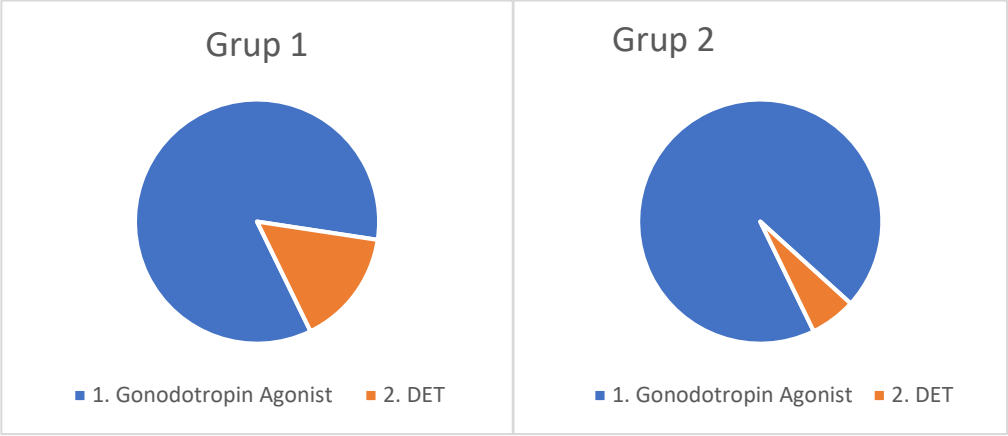
Grup 2'deki hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, ortalama FSH değeri 6,76 ± 2,14 mIU/mL; ortalama estradiol değeri 46,83 ± 17,65 pg/mL; ortalama serbest serum T4 düzeyi 1,21 ± 0,17 ng/dL ve ortalama prolaktin düzeyi 23,78 ± 10,27 ng/mL olarak saptanmıştır. Mensin 2-3. gününde yapılan tvUSG de ise sağ ve sol overde izlenen toplam folikül sayısı ortalama 7,51 ± 1,09 olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında FSH, E2, serbest

T4, prolaktin ve antral folikül sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo:4)

Tablo 4: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların labaratuvar değerleri ve folikül sayılarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=65) Ortalama±St. sapma	Grup 2 (n=33) Ortalama±St. sapma	p değeri
FSH (mIU/mL)	6,85 ± 1,99	6,76 ± 2,14	0,780
Estradiol (pg/mL)	49,08 ± 22,38	46,83 ± 17,65	0,132
Serbest T4 (ng/dL)	1,25 ± 0,16	1,21 ± 0,17	0,928
Prolaktin (ng/mL)	23,95 ± 17,04	23,78 ± 10,27	0,300
Antral folikül sayısı (sağ ve sol over)	7,6 ± 0,82	7,51 ± 1,09	0,668

Grup 1'deki hastalardan 55 hastaya gonodotropin agonist tedavi 10 hastaya donmuş embriyo transferi protokolü uygulanmıştır. Gonodotropin agonist tedavi başlangıç dozları 150 ile 300 arasında değişmektedir. Grup 2'deki hastalardan 31 hastaya gonodotropin agonist tedavi 2 hastaya donmuş embriyo transferi protokolü uygulanmıştır. Gonodotropin agonist tedavi başlangıç dozları 150-300 arasında değişmektedir. (Grafik:3)



Grafik 3: Grup 1 ve Grup 2 hastalara uygulanan tedaviler

Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastalarımızın gebelik sonuçları karşılaştırıldığında Grup 1 de 65 hastadan 30 hastada gebelik elde edilmiş olup bunlardan 23 tanesi klinik gebeliktir. Klinik gebelik elde edilmeyen hastaların 2 si

kimyasal gebelik 5 tanesi abortus olarak değerlendirilmiştir. Grup 2 de ise 33 hastadan 10 hastada gebelik elde edilmiş olup bunlardan 7 tanesi klinik gebeliktir. Klinik gebelik elde edilmeyen hastaların 2 si kimyasal gebelik 1 hasta ise abortus olarak değerlendirilmişti. (Tablo:5)

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların gebelik ve klinik gebelik sonuçları

Gebelik Sonucu	Grup 1 Sayı (n)	Grup 1 Yüzde (%)	Grup 2 Sayı (n)	Grup 2 Yüzde(%)	P değeri
Gebe kalan hasta	30	46,15	10	30,30	0,098
Klinik gebelik	23	35,38	7	21,21	0,485
Kimyasal gebelik	2	3,08	2	6,06	0,325
Abortus	5	7,69	1	3,03	0,337
Gebe kalamayan hasta	35	53,85	23	69,7	0,098
Total	65	100	33	100	

Her iki grup arasında gebelik ve klinik gebelik sonucunu karşılaştıracak olursak her ikisinde de istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p>0,05) (Tablo:6)

Tablo 6: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların gebelik ve klinik gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

Gruplar		TSH		Toplam	X2	Sd	P
		0,5-2,5	2,5-4,5				
Gebelik Beta	Pozitif	30	10	40	2,27	1	,098
	Negatif	35	23	58			
Total		65	33	98			

Gruplar		TSH		Toplam	X2	Sd	p
		0,5-2,5	2,5-4,5				
Klinik Gebelik	Pozitif	23	7	30	0,178	1	0,485
	Negatif	7	3	10			
Total		30	10	40			

(Missing: 58)

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların hepsinden anti TG ve Anti TPO istenmiş olup en az bir değerdeki pozitiflik tiroid antikorlarının pozitif değerlendirilmesine neden olmuştur. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının varlığına göre dağılımı Tablo 7'deki gibidir. Grup 2 'deki hastaların tiroid antikorlarına sahip olma yüzdesi Grup 1'deki hastalardan fazla tespit edilmiştir.

Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının varlığına göre dağılımı

Tiroid Antikorları (Anti TG-Anti TPO)	Grup 1 Sayı (n)	Grup 1 Yüzde (%)	Grup 2 Sayı (n)	Grup 2 Yüzde (%)
Pozitif	14	21,5	10	30,3
Negatif	51	78,5	23	69,7
Toplam	65	100	33	100

Her iki grup tiroid antikorlarının gebelik ve klinik gebelik sonucu üzerindeki etkisi açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da antikor pozitifliğinin gebelik sonucuna etkisinde istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo: 8)

Tablo 8: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının gebelik ve klinik gebelik sonucu üzerindeki etkisinin karşılaştırılması

Grup 1		Antikor		Toplam	X2	Sd	p
		Pozitif	Negatif				
Gebelik	Pozitif	6	24	30	0,078	1	0,511
Beta	Negatif	8	27	35			
Total		14	51				

Grup 2		Antikor		Toplam	X2	Sd	p
		Pozitif	Negatif				
Gebelik	Pozitif	3	7	10	0,001	1	0,657
Beta	Negatif	7	16	23			
Total		10	23	33			

Grup 1		Antikor		Toplam	X2	Sd	P
		Pozitif	Negatif				
Gebelik	Pozitif	5	18	23	0,186	1	0,567
FKA	Negatif	1	6	7			
Total		6	24	30			

(Missing: 35)

Grup 2		Antikor		Toplam	X2	Sd	p
		Pozitif	Negatif				
Gebelik	Pozitif	2	5	7			
FKA	Negatif	1	2	3	0,23	1	0,708
Total		3	7	10			

(Missing: 23)

Her iki grup tiroid antikorlarının pozitif olmasının abortus veya kimyasal gebelik sonucuna etkisi açısından değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının pozitif olmasının abortus ve kimyasal gebeliğe etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. (p>0,05) (Tablo: 9)

Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tiroid antikorlarının abortus üzerine etkisi

Grup 1		Antikor		Toplam	X2	Sd	p
		Pozitif	Negatif				
Abortus	Pozitif	1	4	5	0,008	1	0,708
	Negatif	13	47	60			
Total		14	51				

Grup 2		Antikor		Toplam	X2	Sd	p
		Pozitif	Negatif				
Abortus	Pozitif	1	0	1	2,372	1	0,303
	Negatif	9	23	32			
Total		10	23	33			

5. TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir durumdur. Maternal hipotiroidizm ile perinatal morbiditenin korele olduğunu çok uzun yıllardır bilmemize rağmen daha yakın zamanlarda tiroid antikorlarının tekrarlayan düşüklere ve olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir [3].

Yaptığımız çalışmada da görüldüğü üzere tiroid antikorları üreme çağındaki kadınlarda sık görüldüğünden bu durumun klinik önemi fazladır. (%24,49)

Normal tiroid fonksiyonu, gonadal hipofizer aksın fizyolojik çalışmasına yardımcı olurken üreme kapasitesinin korunmasında önemlidir. Bu doğrultuda şu an biliyoruz ki hem TSH reseptörleri (TSH-R) hem de tiroid hormon reseptörleri endometriyumun yanı sıra oosit granüloza ve stroma hücrelerinde bulunmaktadır [59]. Ayrıca maternal tiroid fonksiyonu özellikle gebeliğin ilk haftalarında bebeğin sağlığı ve beyin gelişimi açısından da oldukça kritiktir.

Çalışmamızda DET protokolü uygulanmayan tedavi sürecindeki hastalara over stimülasyonu yapılmış ve daha önceden yapılan çalışmalarda bu over stimülasyonunun dahi tiroid fonksiyonunu etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bunun temel nedeni aslında bildiğimiz over stimülasyonu ile artan östrojenin tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) konsantrasyonunu artırarak serbest tiroksin (sT4) konsantrasyonunu azaltması ve sT4'ün azalmasına yanıt olarak ise tiroid uyarıcı hormonda (TSH) meydana gelen yükseliştir. Over stimülasyonu, hiperöstrojenizm yoluyla tiroid fonksiyonu üzerinde etki ederken IVF gebelik sonuçlarında da tiroidin etkisinden bahsedebiliriz. Yapılan çalışmalarda TSH reseptörü ve tiroid hormon reseptörlerinin fertil ve infertil kadınlardaki dağılımının farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [60].

Tüm bu çalışmalarda gösterildiği üzere tiroid fonksiyonu kadın fertilitesinde oldukça önemli bir yere sahiptir fakat ötiroid hastalarda referans değerlerleri içindeki TSH değişimlerinin üreme sonuçlarına nasıl etki ettiği hala belirsizdir. TSH ve sT4'ün her ikisinin de gebelikte değişikliğe uğradığı göz önünde bulundurularak tiroid fonksiyonunu değerlendirmede ana parametre olarak kullandık.

Yapılan bir çalışma, tiroid antikoru pozitif olan hastalara kontrollü over stimülasyonu yapılmadan önce TSH değerinin <2,5 mIU/L olması, gerektiğinde LT4 tedavisi başlatılması veya TSH'ın sıkı bir şekilde takip edilmesini önermiştir [61]. Bir

kadın gebe kaldığında TSH'ın referans aralığı değiştiğinden, bazı uzmanlar gebelikte subklinik hipotiroidi ile ilişkili riskleri en aza indirmek için gebe kalmaya çalışan kadınların tedavisinde gebelik eşik değerleri olan <2,5 mIU/L kullanılmasını savunmaktadır. Fakat 2015'te yayınlanan ASRM rehberine göre buna dair verilerin yorumlanması zor olduğundan bu strateji tartışmalıdır [62].

Henüz ortak bir konsensusa varılamamış bu konuda biz de TSH değerleri referans aralığında olan 98 ötiroid infertil hastayı TSH değerinin 0,5- 2,5 ve 2,5-4,5 olmasına göre iki gruba ayırdık ve her iki gruptaki hastaların gebelik ve klinik gebelik sonuçları üzerine TSH değerinin anlamlı bir etkisi olmadığını tespit ettik. (p >0.05)

Eftekhar ve arkadaşları FSH değeri 10 IU/mL'nin üzerinde olan hastalarda ve yaş ilerledikçe transfer başarısının düştüğünü öne sürmüşlerdir [63]. Biz de çalışmamızda 35 yaşın üzerinde ve FSH değeri >12 IU/mL olan hastaları çalışma dışı bırakarak transfer başarısının yaş ve FSH değerinden etkilenmemesini amaçladık. Çalışmamızda Grup 1'deki hastaların ortalama FSH değeri 6,85 ± 1,99 mIU/mL; Grup 2'deki hastaların ortalama FSH değeri 6,76 ± 2,14 mIU/mL saptanmış olup her iki grubun FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p>0,05)

Antral folikül sayımı ve AMH değeri over stimülasyonunda tedavi protokolü seçiminde, tedaviye yanıtı öngörmede ve IVF için uygun hastaları belirlemede over rezervinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bologna Kriterine göre düşük over rezervi; AFC <5–7 follikül ya da AMH seviyesi <0.5–1.1 ng/ml (~3.6–7.9 pmol/l) olarak tanımlanmaktadır. Biz de çalışmamızda tüp bebek kliniğimize mensin 2-4. gününde başvuran hastaların over rezervini başlıca antral folikül sayısı ile belirledik. AMH düzeyinin <1.1 ng/mL veya AFC <6 olan hastaları çalışma dışı bırakarak over rezervinin transfer başarısı üzerindeki etkisini minimalize etmeye çalıştık. 2003 yılında yayınlanan Roterdam kriterlerinde PCOS tanı kriterlerinden biri olan her bir overde 2-9 mm çapta en az 12 folikülün varlığı veya over volümünün 10 ml üzerinde olması durumu stimülasyona güçlü yanıtı gösterip OHSS açısından riskli olduğundan AFC >10 üzerinde olan hastaları da çalışma dışı bıraktık. Çalışmamızda Grup 1'deki hastaların toplam folikül sayısı ortalama 7,6 ± 0,82; Grup 2'deki hastaların toplam folikül sayısı ortalama 7,51 ± 1,09 olarak tespit edilmiştir. Her iki grubun toplam antral folikül sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (p>0,05)

Tiroid otoimmünitesi tiroid hormonuna karşı vücutta üretilen antikorların -anti TG ve anti TPO- varlığıdır ve %8-14 prevalans ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen otoimmün durumdur [64].

Kadınlarda tiroid fonksiyon değerleri normal sınırlar içerisinde olsa dahi tiroid antikorlarının varlığı spontan düşük ve erken doğum dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir [65]. IVF tedavisinde yapılan over stimülasyonu, tiroid değerlerinde değişikliğe neden olur ve otoimmün tiroid antikorları olan kadınları ek risklere maruz bırakabilir. Bu nedenle tiroid antikorlarına sahip kadınlarda bu antikorlarının varlığının tedavi başarısını etkileyip etkilemediği ilgi uyandırmaktadır.

Çok sayıda sistematik inceleme, tiroid antikorları ile IVF sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmış fakat bulgular arasında önemli farklılıkların olduğu görülmüştür. Örneğin 2016'da yapılan bir metaanaliz tiroid antikoru pozitif kadınların düşük yapma riskinin arttığını doğrularken; bu antikorların fertilizasyon, implantasyon ve klinik gebelik olasılığı açısından IVF sonucu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını belirtmiştir [66]. Leiva ve arkadaşlarınını 2017' de yaptığı metaanalizde ise antitiroid antikorlarının varlığının IVF tedavisine başvuran hastalarda klinik gebelik, düşük yapma riski üzerine anlamlı etkisinin olmadığı tespit edilmiştir [67].

Biz de çalışmamızda tiroid değeri 0,5-2,5 arasında olan kontrol grubu ve tiroid değeri 2,5-4,5 arasında olan vaka grubunu tiroid antikorlarının varlığı açısından tedaviye başlanmadan önce araştırdık ve her iki grupta da tiroid antikorlarının pozitif olmasının gebelik ve klinik gebelik sonucuna etki etmediğini tespit ettik. ($p > 0.05$) Aynı zamanda bu iki grup arasında tiroid antikorlarına sahip olmanın abortus ve kimyasal gebelik açısından anlam ifade edip etmeyeceğini araştırdığımızda tiroid antikorlarına sahip olmamanın abortus ve kimyasal gebelik üzerinde etkisi olmadığını tespit ettik. ($p > 0.05$)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Normal tiroid fonksiyonu, gonadal hipofizer aksın fizyolojik çalışmasına yardımcı olurken üreme kapasitesinin korunmasında oldukça önemlidir. Ayrıca maternal tiroid fonksiyonu özellikle gebeliğin ilk haftalarında bebeğin gelişimi için kritiktir. Biz de çalışmamızda gebelik düşünen infertil hastaların konsepsiyon öncesi TSH değerlerinin 0,5-2,5 ve 2,5-4,5 arasında olmasının gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğini değerlendirdik ve her iki grup arasında gebelik ve klinik gebelik sonucu açısından anlamlı bir fark saptamadık. Aynı zamanda tüm hastalardan tiroid antikorları (anti TG, anti TPO) isteyip bu antikorların TSH değeri 0,5-2,5 ve 2,5-4,5 arasında olan her iki grupta da gebelik ve klinik gebelik sonucunu etkilemediğini tespit ettik. Çalışmamız prospektif olması yönünden değerlidir. Fakat daha büyük hasta sayılarının daha uzun dönem sonuçlarının aynı objektif şartlarla değerlendirildiği çalışmalar bu konuda standardizasyonu oluşturmaya katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Hugh S. Taylor, Lubna Pal, Emre Seli: Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility; reproductive and tyroid (2020)
2. G. E. Krassas, K. Poppe, ve D. Glinoer, "Thyroid Function and Human Reproductive Health", Endocrine Reviews, c. 31, sy 5, ss. 702-755, Eki. 2010, doi: 10.1210/er.2009-0041.
3. G. Mintziori, P. Anagnostis, K. A. Toulis, ve D. G. Goulis, "Thyroid diseases and female reproduction", Minerva Med, c. 103, sy 1, ss. 47-62, Şub. 2012.
4. V. R. N. d'Assunção vd., "Effect of thyroid function on assisted reproduction outcomes in euthyroid infertile women: A single center retrospective data analysis and a systematic review and meta-analysis", Front Endocrinol (Lausanne), c. 13, s. 1023635, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.1023635.
5. M. H. Walker ve K. J. Tobler, "Female Infertility", içinde StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Erişim: 29 Kasım 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/
6. M. Vander Borght ve C. Wyns, "Fertility and infertility: Definition and epidemiology", Clin Biochem, c. 62, ss. 2-10, Ara. 2018, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
7. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion", Fertility and Sterility, c. 103, sy 6, ss. e44-e50, Haz. 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.
8. J. Choe ve A. L. Shanks, "In Vitro Fertilization", içinde StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Erişim: 06 Kasım 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/
9. S. A. Carson ve A. N. Kallen, "Diagnosis and Management of Infertility", JAMA, c. 326, sy 1, ss. 65-76, Tem. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.4788.
10. The ESHRE Capri Workshop Group, "Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments", Human Reproduction, c. 15, sy 3, ss. 723-732, Mar. 2000, doi: 10.1093/humrep/15.3.723.
11. "Pelvic inflammatory disease and infertility", Australian Journal of General Practice. Erişim: 01 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www1.racgp.org.au/ajgp/2023/april/pelvic-inflammatory-disease-and-infertility
12. N. Johnson, S. van Voorst, M. C. Sowter, A. Strandell, ve B. W. J. Mol, "Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation", Cochrane Database of Systematic Reviews, sy 3, 2004, doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub2.
13. H. Hosseinirad vd., "The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review", JBRA Assist Reprod, c. 25, sy 4, ss. 608-616, Eki. 2021, doi: 10.5935/1518-0557.20210021.
14. E. A. Pritts, W. H. Parker, ve D. L. Olive, "Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence", Fertility and Sterility, c. 91, sy 4, ss. 1215-1223, Nis. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.

15. B. W. Rackow ve H. S. Taylor, “Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity”, Fertility and Sterility, c. 93, sy 6, ss. 2027-2034, Nis. 2010, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029.
16. S. K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy, Y. Khalaf, ve A. Coomarasamy, “The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis”, Human Reproduction, c. 25, sy 2, ss. 418-429, Şub. 2010, doi: 10.1093/humrep/dep396.
17. J. G. Schenker, “Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri”, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, c. 65, sy 1, ss. 109-113, Mar. 1996, doi: 10.1016/0028-2243(95)02315-J.
18. “Report on optimal evaluation of the infertile male”, Fertility and Sterility, c. 86, sy 5, ss. S202-S209, Kas. 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.029.
19. E. Somigliana vd., “Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma”, Human Reproduction, c. 31, sy 7, ss. 1390-1396, Tem. 2016, doi: 10.1093/humrep/dew066.
20. “Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion”, Fertility and Sterility, c. 103, sy 6, ss. e44-e50, Haz. 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019.
21. N. A. Klein, A. J. Harper, B. S. Houmard, P. M. Sluss, ve M. R. Soules, “Is the Short Follicular Phase in Older Women Secondary to Advanced or Accelerated Dominant Follicle Development?”, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, c. 87, sy 12, ss. 5746-5750, Ara. 2002, doi: 10.1210/jc.2002-020622.
22. D. B. Smotrich, E. A. Widra, P. R. Gindoff, M. J. Levy, J. L. Hall, ve R. J. Stillman, “Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome”, Fertil Steril, c. 64, sy 6, ss. 1136-1140, Ara. 1995.
23. J. P. Toner ve D. B. Seifer, “Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone”, Fertil Steril, c. 99, sy 7, ss. 1825-1830, Haz. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.001.
24. “World Health Organization reference values for human semen characteristics*‡ | Human Reproduction Update | Oxford Academic”. Erişim: 03 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://academic.oup.com/humupd/article/16/3/231/639175
25. L. Wadhwa, P. Rani, ve P. Bhatia, “Comparative Prospective Study of Hysterosalpingography and Hysteroscopy in Infertile Women”, J Hum Reprod Sci, c. 10, sy 2, ss. 73-78, 2017, doi: 10.4103/jhrs.JHRS_123_16.
26. Pepperberg, I.M., et al., QUESTION OF FLUXIONAL BEHAVIOR IN B3H8- AND B5H11.Inorganic Chemistry, 1978. 17(3): p. 587-593.
27. A. Maheshwari, A. Gibreel, C. S. Siristatidis, ve S. Bhattacharya, “Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction”, Cochrane Database of Systematic Reviews, sy 8, 2011, doi: 10.1002/14651858.CD006919.pub3.

28. D. R. Meldrum, A. Wisot, F. Hamilton, A. L. Gutlay, D. Huynh, ve W. Kempton, "Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression", Fertility and Sterility, c. 50, sy 3, ss. 400-402, Eyl. 1988, doi: 10.1016/S0015-0282(16)60121-8.
29. S.-L. Chen vd., "Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study", Reproductive Biology and Endocrinology, c. 8, sy 1, s. 30, Mar. 2010, doi: 10.1186/1477-7827-8-30.
30. B. C. Tarlatzis, L. Zepiridis, G. Grimbizis, ve J. Bontis, "Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review", Hum Reprod Update, c. 9, sy 1, ss. 61-76, 2003, doi: 10.1093/humupd/dmg007.
31. F. Olivennes, J. S. Cunha-Filho, R. Fanchin, P. Bouchard, ve R. Frydman, "The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation", Human Reproduction Update, c. 8, sy 3, ss. 279-299, May. 2002, doi: 10.1093/humupd/8.3.279.
32. "Kontrollu Ovarian Hiperstimulasyon (Kayhan Yakın - Bülent Urman)". Erişim: 16 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https:// www.tjodistanbul.com / egitim / istanbul – kliniklerinden / infertilite/ kontrollu- ovarian-hiperstimulasyon
33. M. A. Youssef, A. M. Abou-Setta, ve W. S. Lam, "Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles", Cochrane Database Syst Rev, c. 4, sy 4, s. CD003719, Nis. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD003719.pub4.
34. S. J. Bennett, J. J. Waterstone, W. C. Cheng, ve J. Parsons, "Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures", J Assist Reprod Genet, c. 10, sy 1, ss. 72-77, Oca. 1993, doi: 10.1007/BF01204444
35. Silber, S., et al., High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. Human reproduction, 1995. 10(1): p. 148-152.
36. D. C. Miller vd., "Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination", Urology, c. 60, sy 3, ss. 497-501, Eyl. 2002, doi: 10.1016/S0090-4295(02)01773-9.
37. "pdf.pdf". Erişim: 23 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(97)00446-9/pdf
38. İ. Craft vd., "Percutaneous epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection in the management of infertility due to obstructive azoospermia", Fertility and Sterility, c. 63, sy 5, ss. 1038-1042, May. 1995, doi: 10.1016/S0015-0282(16)57544-X.
39. U.-B. Wennerholm vd., "Incidence of congenital malformations in children born after ICSI", Human Reproduction, c. 15, sy 4, ss. 944-948, Nis. 2000, doi: 10.1093/humrep/15.4.944.
40. Nagy, Z., et al., The influence of the site of sperm deposition and mode of oolemma breakage at intracytoplasmic sperm injection on fertilization and embryo development rates. Human Reproduction, 1995. 10(12): p. 3171-3177.
41. S. Bhattacharya vd., "Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial", Lancet, c. 357, sy 9274, ss. 2075-2079, Haz. 2001, doi: 10.1016/s0140-6736(00)05179-5.

42. C. Oatway, J. Gunby, ve S. Daya, “Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection”, Cochrane Database Syst Rev, sy 2, s. CD004378, 2004, doi: 10.1002/14651858.CD004378.pub2.
43. P. O. Cenksoy, C. Fıcıcıoglu, M. Yesiladali, O. A. Akcin, ve C. Kaspar, “The importance of the length of uterine cavity, the position of the tip of the inner catheter and the distance between the fundal endometrial surface and the air bubbles as determinants of the pregnancy rate in IVF cycles”, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, c. 172, ss. 46-50, Oca. 2014, doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.09.023.
44. A. Alteri, P. Viganò, A. A. Maizar, L. Jovine, E. Giacomini, ve P. Rubino, “Revisiting embryo assisted hatching approaches: a systematic review of the current protocols”, J Assist Reprod Genet, c. 35, sy 3, ss. 367-391, Mar. 2018, doi: 10.1007/s10815-018-1118-4.
45. “Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin”, Fertility and Sterility, c. 89, sy 4, ss. 789-792, Nis. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.012.
46. P. W. Zarutskie ve J. A. Phillips, “A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone”, Fertil Steril, c. 92, sy 1, ss. 163-169, Tem. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.018.
47. E. Vaisbuch, D. de Ziegler, M. Leong, A. Weissman, ve Z. Shoham, “Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey”, Reproductive BioMedicine Online, c. 28, sy 3, ss. 330-335, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.rbmo.2013.10.022.
48. M. H. Dahan, S. Tannus, A. Seyhan, S. L. Tan, ve B. Ata, “Combined modalities for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome following an excessive response to stimulation”, Gynecological Endocrinology, c. 34, sy 3, ss. 252-255, Mar. 2018, doi: 10.1080/ 09513590. 2017.1391206.
49. J. M. Wong, M. van Wely, F. Mol, S. Repping, ve S. Mastenbroek, “Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction”, Cochrane Database Syst Rev, c. 3, sy 3, s. CD011184, Mar. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub2.
50. “Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing | Human Reproduction | Oxford Academic”. Erişim: 23 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://academic.oup.com/humrep/article/32/11/2234/4107819,
51. “Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer - Ghobara, T - 2017 | Cochrane Library”. Erişim: 23 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003414.pub3/full
52. K. Poppe, “MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers?!”, Eur J Endocrinol, c. 184, sy 4, ss. R123-R135, Nis. 2021, doi: 10.1530/EJE-20-1284.
53. G. A. Brent, “The Molecular Basis of Thyroid Hormone Action”, New England Journal of Medicine, c. 331, sy 13, ss. 847-853, Eyl. 1994, doi: 10.1056/NEJM199409293311306.

54. L Paczkowska, A. Otlewska, O. Loska, K. Kolačkov, M. Bolanowski, ve J. Daroszewski, "Laboratory interference in the thyroid function test", Endokrynologia Polska, c. 71, sy 6, Art. sy 6, 2020, doi: 10.5603/EP.a2020.0079.
55. "Significance of Anti-TPO as an Early Predictive Marker in Thyroid Disease". Erişim: 09 Aralık 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.hindawi.com/journals/ad/2019/1684074/
56. U. M. Zamwar, K. N. Muneshwar, U. M. Zamwar, ve K. N. Muneshwar, "Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism", Cureus, c. 15, sy 9, Eyl. 2023, doi: 10.7759/cureus.46241.
57. J. L. Johnson ve J. V. Felicetta, "Hyperthyroidism: A Comprehensive Review", Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, c. 4, sy 1, ss. 8-14, 1992, doi: 10.1111/j.1745-7599.1992.tb01105.x.
58. H. Wallaschofski, T. Kuwert, ve T. Lohmann, "TSH-Receptor Autoantibodies - Differentiation of Hyperthyroidism between Graves' Disease and Toxic Multinodular Goitre", Exp Clin Endocrinol Diabetes, c. 112, sy 04, ss. 171-174, Nis. 2004, doi: 10.1055/s-2004-817930.
59. R. Dittrich vd., "Thyroid hormone receptors and reproduction", Journal ofReproductive Immunology, c. 90, sy 1, ss. 58-66, Haz. 2011, doi: 10.1016/j.jri.2011.02.009.
60. G. Mintziori, D. G. Goulis, ve E. M. Kolibianakis, "Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene?", Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, c. 28, sy 3, s. 191, Haz. 2016, doi: 10.1097/GCO.0000000000000263.
61. R. Negro, "Thyroid and Assisted Reproduction Technologies: A Brief Clinical Update with Recommendations for Practice", Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, c. 18, sy 3, ss. 194-200, 2018, doi: 10.2174/1871530318666180131103029.
62. "Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline", Fertility and Sterility, c. 104, sy 3, ss. 545-553, Eyl. 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.
63. Eftekhar, M., Rahmani, E., & Pourmasumi, S. (2014). Evaluation of clinical factors influencing pregnancy rate in frozen embryo transfer. 12(7), 513–518.
64. A. Venables, W. Wong, M. Way, ve H. A. Homer, "Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis", Reprod Biol Endocrinol, c. 18, sy 1, s. 120, Kas. 2020, doi: 10.1186/s12958-020-00671-3.
65. E. van den Boogaard vd., "Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review", Human Reproduction Update, c. 17, sy 5, ss. 605-619, Eyl. 2011, doi: 10.1093/humupd/dmr024.
66. A.Busnelli, A. Paffoni, L. Fedele, ve E. Somigliana, "The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis", Human Reproduction Update, c. 22, sy 6, ss. 775-790, Kas. 2016, doi: 10.1093/humupd/dmw019.
67. P. Leiva vd., "There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis", JBRA Assist Reprod, c. 21, sy 4, ss. 361-365, 2017, doi: 10.5935/1518-0557.20170057