



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KADINLARDA FERTİLİTE İLE SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Nur SEZGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KADINLARDA FERTİLİTE İLE SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Nur

SEZGİNTEZ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülşah İLHAN

TIPTA UZMANLIK

TEZİİSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle değerli başhekimimiz hocamız Doç. Dr. Mehmet TOPTAŞ'a

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir eğitim alabilmemiz için her türlü özveriyi gösteren eğitim sorumlulumuz Doç. Dr. Işık KABAN'a

Hem eğitim sürecimde hem uzmanlık tezi sürecinde desteği ve yardımlarıyla hepyanımda olan başarıları ve parlayan kişiliğiyle örnek aldığım tez hocam, ablam Doç. Dr Gülşah İLHAN 'a

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen klinik şeflerime, hocalarıma, uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,hemşirelerimize, personellerimize;

Eğitim hayatımın her aşamasında her türlü desteği sağlayarak yanımda olanaileme,

Asistanlık eğitim süresince destekleriyle hep yanımda olan, her türlü üzüntümüve sevincimi paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum yakın dostlarım Dr. Senanur OYUNCAKÇI ve Dr. İlay ATALAY 'a

Teşekkür ederim

Dr. Elif Nur SEZGİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİL LİSTESİ iv
TABLO LİSTESİ v
KISALTMALAR vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. İnfertilite 3
2.1.1. Erkek İnfertilitesi 4
2.1.2. Kadın İnfertilitesi 6
2.1.2.1. İleri Kadın Yaşı 7
2.1.2.2. Ovulatuar Faktör 8
2.1.2.3. Tubal Faktör 8
2.1.2.4. Servikal Faktör 9
2.1.2.5. Açıklanamayan İnfertilite 9
2.1.2.6. Endometriozis 10
2.1.2.7. Polikistik Over Sendromu (PCOS) 11
2.2. İnfertil Çiftlere Yaklaşım 12
2.2.1. Tanısal Tetkikler 13
2.2.3. Ovaryen Rezervin Değerlendirilmesi 15
2.3. İnfertilite Tedavisi 20
2.3.1. Ovulasyon İndüksiyonu 20
2.3.1.1. Klomifen Sitrat 21
2.3.1.2. Letrozol 21
2.3.1.3. Ekzojen Gonodotropinler 22

1. Yardımcı Üreme Teknikleri 23
2. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon 24
3. Ovulasyon Tetiklenmesi 26
4. Oosit toplama ve Fertilizasyon 26
5. Luteal Faz Desteği 26
6. Embriyo Yönetimi 27
7. İskemi Modifiye Albumin (İMA) 28
8. İMA Kullanım Alanları 31
1. GEREÇ VE YÖNTEMLER 33
1.1. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 34
1.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 34
1.3. ETİK KURUL İZNİ 35
2. BULGULAR 36
3. TARTIŞMA 43
4. SONUÇLAR 47
5. KAYNAKLAR 48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsan serum albuminin normal yapısı

Şekil 2. Serbest radikal oluşumu

Şekil 3. İskemi modifiye albumin oluşumu

Şekil 4. İMA (Absu) değişkenine ait ROC eğrisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2021 WHO kriterlerine göre normal semen parametreleri

Tablo 2. Kruger kesin kriterlerine göre sperm morfolojisi

Tablo 3. Yardımcı üreme teknikleri

Tablo 4. GnRH agonistleri doz şekilleri

Tablo 5. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 6. Gruplara Göre Bireylerin Yaş, VKI, Gravida, Parite, Abort Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. DOR ve Açıklanamayan İnfertil Gruplamasına Göre Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Gruplara Göre Bireylerin İMA Değerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. DOR ve Açıklanamayan İnfertil Gruplamasına Göre Bireylerin İMA Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10. İMA Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

Tablo 11. DOR ve Açıklanamayan İnfertil Gruplamasına Göre Bireylerin İMA (Absu) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. İMA (Absu) Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

KISALTMALAR

İMA : İskemi Modifiye

AlbüminAMH : Anti-Müllerian

Hormon

B-hCG : Beta Human Chorionic

GonadotropinVKİ : Vücut Kitle İndeksi

CC : Klomifen Sitrat

DOR : Azalmış Over Rezervi (Diminished Ovarian

Reserve)WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health

Organization) E2 : Estradiol

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing

HormoneHSG : Histerosalpingografi

ICSI : İntrasitoplazmik Sperm

EnjeksiyonuIVF : In Vitro Fertilizasyon

KOH : Kontrollü Ovaryan

HiperstimülasyonLH : Luteinizan Hormon

OHSS : Ovaryan Hiperstimülasyon

SendromuOKS : Oral Kontraseptif

OPU : Oosit Pick-Up (Oosit Toplanması)PCOS

: Polikistik Over Sendromu

TESE : Testiküler Sperm Aspirasyonu

USG : Ultrasonografi

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

CCCT : Klomifen sitrat testi

EFORT : Eksojen FSH stimülasyon test

GAST : GnRH stimülasyon test

AFC : Antral Folikül

SayısıDDT : Ditiyotreitol

ÖZET

Amaç: İskemi modifiye albumin iskemi sonucu ortaya çıkan reaktif oksijen moleküllerinin albuminde meydana getirdiği bir modifikasyon ürünüdür. Çalışmamızda fertil ve infertil kadınların serumunda iskemi modifiye albumin düzeylerinde belirgin fark olup olmadığını, infertil kadınların over rezervinin değerlendirilmesinde iskemi modifiye albuminın tanısal etkisi olup olmadığını göstermeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem: 2023 yılında S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-40 yaş arası 90 sağlıklı fertil kadın kontrol grubu ile açıklanamayan infertilite tanılı 45 hasta ve düşük over rezervi tanılı 45infertil kadın çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların serumunda iskemi modifiye albumin çalışılarak değerler kıyaslandı.

Bulgular: DOR grubundaki bireylerin İMA ortalaması 0.96±0.06, Açıklanamayan İnfertil grubunda yer alan bireylerin İMA ortalaması 0.91±0.09, Fertil grubundaki bireylerin İMA ortalaması 0.87±0.20'dir. Gruplara göre İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.004). İMA değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Fertil-DOR, Açıklanamayan İnfertil DORarasında anlamlı fark saptandı (p=0.006, p=0.015). DOR-Fertil gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda İMA eğri altında kalan alanın (AUC=0.655) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.003). DOR-Fertil sınıflaması referans alınarak yapılan İMA değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 0.953 olarak tespit edilmiştir. İMA için duyarlılık %66.70, seçicilik %64.40 olarak hesaplanmıştır DOR-Açıklanamayan İnfertil gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda İMA eğri altında kalan alanın (AUC=0.687) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.002). DOR-Açıklanamayan İnfertil sınıflaması referans alınarak yapılan İMA değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 0.954 olarak tespit edilmiştir. İMA için duyarlılık %64.40, seçicilik %73.30 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda DOR grubu ile fertil grup arasında ve açıklanamayan infertilite grubu ile fertil grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk. Fertil kadınlarınserum İMA değeri DOR ve açıklanamayan infertil gruba göre daha düşük seviyede izlendi. Bu sonuçlar oksidatif stresin hücresel düzeydeki etkileriyle fertilite üzerinde olumsuz sonuçlara neden olduğunu destekler nitelikte bulduk

Anahtar Kelimeler: Serum İskemi Modifiye Albümin, Fertilite, Açıklanamayan İnfertilite, Düşük Over Rezervi

ABSTRACT

Objective: Ischemia-modified albumin is a product of modification of albumin byreactive oxygen molecules resulting from ischemia. In our study, we aimed to show whether there is a significant difference in ischemia-modified albumin levels in the serum of fertile and infertile women and whether ischemia-modified albumin has a diagnostic effect in the evaluation of ovarian reserve in infertile women.

Materials and Methods: In 2023, 90 healthy fertile women aged 18-40 years who were admitted to the Gynecology and Obstetrics Clinic of S.B.U Istanbul Training and Research Hospital were included in the study. 45 patients with unexplained infertility and 45 infertile women with low ovarian reserve were included in the study. Ischemia modified albumin was mes in the serum of the patients and the values were compared.

Results: The mean IMA of the individuals in the DOR group was 0.96±0.06, the mean IMA of the individuals in the Unexplained Infertile group was 0.91±0.09, and themean IMA of the individuals in the Fertile group was 0.87±0.20. A statistically significant difference was found in terms of IMA values according to the groups (p=0.004). In the pairwise comparison of the groups in terms of IMA values, a significant difference was found between Fertile-DOR and Unexplained Infertile DOR (p=0.006, p=0.015). As a result of the ROC analysis performed with reference to the DOR-Fertile grouping, it was found that the area under the curve of IMA (AUC=0.655)was statistically significant (p=0.003). The cut-off point of the IMA variable based on the DOR-Fertile classification was 0.953. Sensitivity and selectivity for IMA were calculated as 66.70% and 64.40%, respectively. As a result of the ROC analysis performed with reference to the DOR-Unexplained Infertile grouping, it was found thatthe area under the curve (AUC=0.687) of IMA (Absu) was statistically significant (p=0.002). The cut-off point of the IMA variable based on the DOR-Unexplained Infertile classification was found to be 0.954. Sensitivity and selectivity for IMA were calculated as 64.40% and 73.30%.

Conclusion: In our study, we found statistically significant differences between theDOR group and the fertile group and between the unexplained infertility group and thefertile group. The serum IMA value of fertile women was lower than that of DOR and unexplained infertile group.We found that these results support that oxidative stress causes negative consequences on fertility through its effects at the cellular level.

Keywords: Serum Ischemia Modified Albumin, Fertility, Unexplained Infertility, Dımished Ovarian Reserve

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımıyla bir yıl boyunca düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebelik oluşmamasıdır. Dünya üzerinde bölgesel değişkenliklerle beraber %10 a varan oranlarla yaygın olarak görülmesiyle çiftleri olumsuz etkilemektedir (1,2).

Kadın infertilitesi yaş, ovulasyon problemleri, uterin ve tubal anomaliler, endometriyozis, Polikistik Over Sendromu (PCOS), aşırı egzersiz,yetersiz beslenme veilaç kullanımı gibi sebeplerle ortaya çıkabilir. Ayrıca başvuran çiftlerin %15 inde açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır (2).

İnfertilitenin değerlendirilmesi ve yönetiminde sebeplerin ortaya konması temel roloynamaktadır. Yıllar içerisinde infertilitenin klinik ve moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi, labaratuar testleri, sonografik cihazlardaki gelişmeler tanı takip ve tedavi planlanmasını başarısını arttırdı. İnfertilite üzerine yapılan araştırmalar bu gelişime katkı sağlayacaktır. Ayrıca kadının toplumsal yaşama daha etkin olarak katılmasıyla gebelik yaşının ilerlemesi kadın fertilitesinin daha iyi anlaşılması ve araştırılması zorunluluğunu getirdi (1,2).

Düşük over rezervi, kadınların doğurganlık kapasitesini değerlendirmek için kullanılan bir terimdir. Over rezervi, bir kadının yumurtalıklarının içinde bulunan ve potansiyel olarak döllenebilecek yumurta hücrelerinin sayısını ve kalitesini ifade eder. Düşük over rezervi (DOR) yumurtalıkların normal yumurta üretme kabiliyetlerini yitirmeye başlamaları ile gebe kalma oranını düşüren bir hastalıktır. Yaşlanma, genetik faktörler, otoimmün hastalıklar, cerrahi müdahaleler, radyoterapi- kemoterapi düşük over rezervine sebep olabilir. Düşük over rezervine sahip kadınlar, gebe kalmak istediklerinde yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) gibi tıbbi müdahalelere başvurabilirler. Bu tedaviler arasında invitro fertilizasyon (IVF) ve yumurta donasyonu bulunur. Düşük over rezervli kadınlar hayatlarının ilerleyen önemlerinde gebelik planlıyorlarsa hastaya uygun olarak over vitrikasyonu ya da kriyoprezervasyon yapılabilir (1,2).

Açıklanamayan infertilite çiftlerin araştırılmasına rağmen infertilite nedeninin tanımlanamadığı bir durumu ifade eder. Tedavide intrauterin inseminasyon(IUI), ovulasyon indüksiyonu, ınvitro fertilizasyon(IVF) gibi YÜT kullanılabilir (1,2). Albümin, memelilerin vücudunda en çok bulunan proteinlerden biridir. Vücutta dağılımı yaklaşık %40'ı intravasküler alanda, %60 interstisyel alanda olacak şekildedir. Albümin vücutta birçok süreçte rol oynayan bir plazma proteinidir ve toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %60' ını oluşturur. Sentezindeki azalma veya fonksiyonel aktivitedeki değişiklikler, onkotik kan basıncını dengesizleştirebilir; hormonların, yağ asitlerinin, metallerin ve ilaçların taşınmasının ihlaline neden olabilir (3).

Albümin özellikleri, oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve asidoz ile ilişkili iskemik ataklar altında değişir. Bu koşullar altında, özellikle bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için azaltılmış metal bağlama kapasitesine sahip olan iskemi ile modifiye edilmiş albümin (İMA) üretilir. İMA düzeyinin değerlendirmesi başlangıçtamiyokard iskemisinde anlamlı olarak fark edildi ve miyokard iskemisine yönelik rutin klinik analiz için kullanımı planlandı. Daha sonraki çalışmalar İMA nın oksidatif stres gelişimiyle ilişkili diğer hastalıkların teşhisinde uygulanabilirliğini göstermiştir. Devam eden süreçte İMA' nın hastalıkların teşhisinde kullanılmasına yönelik çalışmalar sürmektedir.

Kadın infertilitesine dair bilinenler göz önüne alındığında oksidatif stres, asidoz, reaktif oksijen moleküllerinin fertiliteyi olumsuz etkileyeceği bilinmektedir. Serum İskemi Modifiye Albumın değerleri fertil ve infertil kadınlarda değişiklik gösteriyor olabilir. Bu değişiklik tespit edilerek infertilite tanısında ve kliniğinin anlaşılmasında yardımcı olarak değerlendirilebilir (3). Bu sebeple çalışmamızda fertil kadınlar, açıklanamayan infertilite tanılı kadınlar ve düşük over rezervli kadınların serum iskemi modifiye albumin değerlerini tespit edip kıyaslayarak fertilite ile serum iskemi modifiyealbumin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini göstermeyi amaçladık..

2. GENEL BİLGİLER

1. İnfertilite

İnfertilite, düzenli korunmasız cinsel ilişkiden bir yıl sonra hamile kalamama olarak tanımlanır ve dünya genelinde çiftlerin yaklaşık %10 etkiler. İnfertilite, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer infertilite, bir kadının hiç gebe kalamaması olarak tanımlanır. Sekonder infertilite ise en az bir sefer gebelik yaşadıktan sonra artık gebe kalamamasıdır. İnfertilitenin yaklaşık %40'ından erkek faktörü, yaklaşık %50 kadarında da kadın faktörü sorumluyken %25 'inde çifte ait sorunlar tespit edilmiş , %15 çiftte ise herhangi bir infertilite nedeni saptanamamıştır (4).

Kapsamlı infertilite değerlendirmesi ve tanı testi, kısırlığın temel nedenlerini belirlemek ve uygun tedavi stratejilerini yönlendirmek için hayati öneme sahiptir. Hem erkek hem de dişi partnerlerin tüm yönlerini klinik, biyokimyasal, hormonal ve genetik analizleri kapsamlı olarak değerlendirilerek ele alınır. Kısırlığa katkıda bulunan aktörleri belirleyerek kişiselleştirilmiş tedavi planları oluşturulabilir, bu da üreme sonuçlarını iyileştirebilir. Başvuruda çiftlerin klinik değerlendirmesinde anamnez, detaylı fizik muayene, laboratuar testleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Kadın veerkeğin yaşları, tıbbı geçmişleri, geçirilmiş operasyon öyküleri detaylı olarak sorgulanmalıdır (5).

Özgeçmişinde üreme ile ilgili hiçbir sorunu olmayan çiftlerin çoğunda ilk 6 ayda olmak üzere, %90'na yakınının 1 yıl içinde olumlu bir gebelik sonucu izlenir. Kadında 35 yaş üstü, oligo/amenore semptomlarının mevcudiyeti, uterin veya tubal hastalığı olan, endometriozis, pelvik cerrahi geçirme öyküsü; erkekte semen anomaliliği, geçirilmiş ürogenital cerrahi prosedür öyküsü, genital patolojik durum, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü 1 yıl beklemeden tedavi planlanmasını gerektiren durumlardır (5). Çiftin mevcut fiziksel durumları tespit edilmeli; sigara kullanımı, egzersiz ve beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Fizik muayene, üreme organlarının mevcut durumunu değerlendirerek yapısal anomali, olası enfeksiyon, bazıorgan disfonksiyonlarına ilişkin tanı koydurucu olabilir. Kapsamlı infertilite değerlendirmesi ve tanı testleri çiftin infertilitesinin anlaşılması ve yönetiminde önem arz eder. Klinik, biyokimyasal, hormonal, genetik ve görüntüleme analizlerini

entegre ederek bu yaklaşım, her iki partnerin infertilite faktörlerine kapsamlı birdeğerlendirme sunar (7).

Erken ve kesin teşhis, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açar, sonuçta başarılı gebe kalma olasılığını artırır ve üreme sonuçlarını iyileştirir. Değerlendirmelerle elde edilen sonuçlarla çiftlerin üreme durumu hakkında kapsamlı biranlayış geliştirilebilir. Verilerin analizi, kısırlığa katkıda bulunan farklı faktörler arasındaki potansiyel sinerjistik veya nedensel ilişkilerin belirlenmesini sağlar. İnfertiliteye geniş kapsamlı bu yaklaşım sayesinde sebepler daha iyi anlaşılabilir. Böylece tedavi kişiselleştirilerek çifte uygun hale gelir ve gebelik şansının artması hedeflenir (7). Detaylı değerlendirilmiş bir infertil çifte klinisyenler tarafından özelleştirilmiş tedavi planları tasarlanabilir. Bunlar yaşam tarzı değişikliklerini, hormon tedavisini, in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi yardımcı üreme teknolojilerini veya yapısal anormallikleri düzeltmek için cerrahi müdahaleleri içerebilir (7).

1.1. Erkek İnfertilitesi

Erkek İnfertilitesi oransal olarak infertilitenin %30-40 olarak karşımıza çıkmaktadır. bu yüzden anamnez detaylandırılmalıdır. Çocukluk çağı ateşli hastalıklar, genito-üriner cerrahi ve/ veya travmalar, inmemiş testis öyküsü, renal hastalık, diyabet, düzenli kullanılan ilaçlar, kimyasal maruziyet, kronik stres, sigara ve alkol kullanım öyküsü öğrenilmelidir (6).

Erkek infertilitesi üretim, işleyiş ve transport sorunları olarak incelenebilir. Bunlar; sperm üretimindeki bozukluklar, sperm fonksiyonel bozuklukları ve spermin transportundaki anormalliklerdir. Tedavi ırsi nedenler, gonadotropin yetmezliği, anatomide disfonksiyon, enfeksiyon, immünolojik ve idiopatik olarak 6 grupta incelenir(8).

Erkek infertilitesinde ilk değerlendirilecek test semen analizidir. Semen analizini 3-5 gün süren cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yoluyla laboratuar tarafından temin edilenuygun örnek kabında veya sperme toksik maddeler ihtiva etmeyen özel semen

biriktirme prezervatifiyle toplanılabilir. Testi laboratuvar ortamında yapılması optimal koşullar açısından önerilir. Bu sağlanamayacak ve hasta testi evinden getirecekse optimal ısı sağlanıp en fazla 1 saatte test laboratuvara teslim edilmelidir. Semen analizinin sonuçlarında yapılan zamana bağlı değişiklik görülebilir. Dolayısıyla değerlendirmede en az 2 hafta arayla uygun koşullar sağlanarak elde edilen 2 farklı semen analizi tercih edilir. Değerlendirmede en önemli parametreler; spermin konsantrasyonu , motilitesi ve morfolojidir (9). 2021 WHO ‘ nun güncel sperm analiz klavuzu referans değerleri aşağıda **Tablo 1** de belirtilmiştir (10)

PARAMETRE	**WHO 2021**
Semen Hacmi	1,4 mL
Toplam Sperm Sayısı	39 milyon
Hareketli Sperm Sayısı	%42
İleri Hareketli Sperm	%30
İleri Hareketli Olmayan Sperm	%1
Hareketsiz Sperm	%20
Vitalite (Canlı Sperm)	%54
Sperm Morfolojisi	%4
pH	>%7,2

Tablo 1: 2021 WHO kriterlerine göre normal semen parametreleri (10)

Baş	Uzunluk 5-6 mikron Genişlik 2.5-3.5 mikron
Akrozom	Başın %40-%70’ini oluşturmalı
Boyun	Genişlik 1 mikron Uzunluk 1.5 x baş uzunluğu

Kuyruk	Boyu yaklaşık 45 mikronUniform Orta parçadan daha inceKıvrık olmayan Kırık içermeyen

Tablo 2: Kruger kesin kriterlerine göre sperm morfolojisi (11)

Erkek semeni analizinde WHO kriterlerine göre normal değerler izleniyorsa ilave tetkik yapılması gerekmez. Test sonuçları normal olarak izlenmediyse ileri tetkik ve araştırma yapılmalıdır. Detaylandırılmış anamnez ve fizik muayene öncelikli olacak şekilde genetik analiz, hormon profili, biyopsi, görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Yinelenen semen analizleri, ejekulasyondan sonra idrar tahlili, meni ve spermin özel testleri değerlendirmede kullanılır (12).

Erkek infertilitesinde etyoloji ve oransal dağılım şöyledir (13).

-İdiyopatik semen bozuklukları (OAT) sendromu) veya gösterilebilir bir neden olmaması % 75.1

-Varikosel % 12.3

-Ürogenital enfeksiyonlar % 6.6

-İmmünolojik faktörler % 3.1

-Diğer hastalıklar % 3.0

-Konjenital anomaliler % 2.1

-Cinsel faktörler % 1.7

-Endokrin bozukluklar % 0.6 (13)

1.2. Kadın İnfertilitesi

WHO verilerine göre infertilite dünya genelinde 80 milyona yakın sayıda kadının veevli kadınların %10'undan fazlasının sorunu olduğu bilinmektedir. Bu sorundan

muzdarip kadınlardan yalnızca üçte birinin yardımcı üreme yöntemlerine ulaşma talebiyle bir sağlık kuruluşuna başvurduğu tahmin ediliyor (14).

İnfertil çiftin değerlendirilmesinde kadın faktörü tanı ve tedavide anlamlıdır.. Detaylandırılmış anamnez ve fizik muayene her zaman ilk adımdır. Yaklaşımda bu basit ve ucuz basamak hayati öneme sahiptir. Anamnez alınırken kadının daha önce gebe kalma durumu, geçirilmiş düşük, ektopik gebelik, intrakaviter işlem öyküsü, termeulaşan gebelik, jinekolojik cerrahi ya da enfeksiyon geçmişi hakkında alınacak detaylı bilgileri içeren jineko-obstetrik geçmiş, medikal geçmiş, aile öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayene perine vulva vajen lokal bakı, takiben spekulum muayenesiyle vajen duvarları ve serviks izlenir, bu organların anomalileri, lezyonlar, servikal polipler tespit edilebilir. Transvajinal ultrason (USG) ile uterus ve adneksler değerlendirilir. Bimanuel pelvik muayene kitle, myom değerlendirilmesi, servikal mobilite tespiti gibi sebeplerle gereğinde tatbik edilebilir.

Memenin, tiroid dokusunun muayenesi infertilite için açıklayıcı olabilir. Cildin muayenesinde hastanın olası hiperandrojenizm durumunda hirsutizm, androjenik alopesi gibi bulgular izlenebilir. Tiroidin muayenesi dokunun boyutunu değerlendirir; nodülarite, hassasiyet, ısı artışı, dokunun sertliği ele gelen kitle mevcudiyetini tespit edebilir. Memenin muayenesi mevcut kitle, dokunun hassasiyeti, deride çekilme, renk değişikliği, meme başında akıntı, hormonal anormalliklere işaret edebilecek bir semptom olan galaktoreyi ortaya koyabilir (15).

Kadında reprodüktif sistemin hormonal düzeni hipotalamus, hipofiz ve overin otokrin ve parakrin etkileriyle gerçekleşir. Bu aksın bozulması durumunda reprodüktif sistemin işleyişi de bozulur. Ayırıcı tanıda nöroendokrin sistem ve immün sisteme ait hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Kadın infertilitesi nedenleri görülme sıklığına göre sıralanacak olursa; ileri kadın yaşı, ovulatuar bozukluklar, tubal nedenler, servikal nedenler ve açıklanamayan infertilite sayılabilir (16).

1.2.1. İleri Kadın Yaşı

İlerleyen yaşa bağlı hem kadın hem de erkek cinsiyette üreme sorunlarında sıklık artar. İleri yaşta kadınlarda over rezervinin azalması, erkeklerde spermin kalitesi ve

sayısındaki azalmaya kıyasla infertilitede daha etkindir. Kadın fertilitesinde azalma 30'lu yaşlardan sonra ortaya çıkmakla birlikte 37 yaşından sonra daha belirgin hale gelir. Kadında ilerleyen yaşla azalan fertilite beklentisi, yaşla ortaya çıkan medikal durumların dolaylı yoldan fertiliteye olumsuz etkisi, erken gebelik kayıplarının yaşla artan oranı göz önünde bulundurulduğunda infertilite tanısında kullanılan 1 yıl süresi uygulanmaz. 35 yaş üzeri kadınlar korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 6 ay içinde gebekalamadıysa tetkik ve araştırmalara başlanması önerilir. 40 yaş üzerinde gebelik isteyen kadınlar için beklemeksizin değerlendirilme yapılmalıdır (17).

Kadının yaşındaki artış elde edilen oosit ve embriyonun sayısı ve kalitesindeazalmaya neden olur. Ayrıca embriyo fragmentasyonunda artış görüldüğünden implantasyon başarısındaki azalma da kaçınılmazdır (18).

1.2.2. Ovulatuar Faktör

Ovulatuar disfonksiyon, hipotalamus, hipofiz ve ovaryan aksın akut veya sürekliişlevinin bozulmasıdır. Üreme sisteminin nöroendokrin aksındaki bu bozukluk reprodüktif çağdaki adolesan ve kadınlarda sıktır (19).

Hormonal akstaki bu bozulma düzensiz adet döngüleri, amenore, anovulasyonla kendini gösterir ve kadın infertilitesine sebep olur. Bu semptomlar kadında hayat kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Kadında infertilite sebepleri arasında %30-40 oranıyla önemli yer tutar. Anovulasyonun varlığında hipotalamo-hipofizer bozukluklar, polikistik over sendromu (PCOS), prematüre overyan yetmezlik ve hipotiroidizm gibi nöroendokrin sebepler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (20).

1.2.3. Tubal Faktör

Tubal bozukluklar ve peritoneal sebepler %25-35 oranıyla kadın infertilitesinin sık nedenlerindendir (21). Anamnezde hastanın tubal anatomisinin ve oosit transferinin bozulmasına sebep olabilecek pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü, apandisit ve geçirilmiş barsak enfeksiyonları, septik abortus, rahim içi araç kullanımı, endometriozis,tubal cerrahi, ektopik gebelik gibi durumlar sorgulanır.

Tanıyı kesinleştirmek için histerosalpingografi (HSG) çekilebilir gerekirse laparoskopi planlanabilir. HSG serviksten kontrast madde verilerek batına geçişin gözlenmesine olanak sağlar. Ayrıca bu işlemle uterusun şekli, pozisyonu, olası patolojileri, tubal dolum hakkında bilgi verir ve kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. HSG çekilmesi sırasında kontrast maddenin uygulanması bazen tubanın kısmi tıkanıklıkların açılmasına sebep olarak tedavi edici rol oynayabilir (17).

1.2.4. Servikal Faktör

Servikal sebepler % 5-10 oranında kadın infertilitesine sebep olabilir. Bu anatomik bölgedeki problemler spermin kadın üreme sistemine geçişini engellenmesiyle infertiliteoluşturur. Anatomik olarak geçiş bloke olabileceği gibi bölgenin enfeksiyonu gibi sebeplerle servikal mukustaki enfektif ya da immunolojık bir süreçteki probleme bağlı olarak kimyasal düzeyde fertilite etkilenebilir (22).

Hastanın anamnezinden elde edilen daha önceki bir anormal smear sonucu, geçirilmiş servikal cerrahi, postkoital kanama, kriyoterapi gibi uygulamalar infertilitesebeplerinden servikal faktörü öne çıkarır (17). Mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital testten yararlanılır. Mukusun incelenmesinde hareketli spermatozoa görüldüğünde test pozitif kabul edilip servikalfaktör düşünülmez (23).

1.2.5. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilitenin tanımı 12 aylık korunmasız cinsel ilişkiyle gebe kalamayan çiftte, infertilite sebebinin bulunamamasıdır (25). İnfertilitte sebebiyle araştırılan çiftlerin %15'inde sebep bulunamayarak açıklanamayan infertilite olaraktanılanır (24).

Bu durumda tedavinin hedefi düşük dozlu over stimülasyonunu intrauterin inseminasyonla kombine edilerek gebelik ihtimalini arttırmaktır. Bu plan Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riskinde artışa sebep olsa da, oosit sayısındaki artış tedavi başarısına katkı sağlayabilir. Bu çiftlerde infertilite sebebi

olarak oosit ve spermin karşılaşmasına dair bir problem düşünülüyorsa IVF çözümolabilir.

Açıklanamayan infertilite tanılı çiftte servikal sekresyonlara ait problemler, endometrial reseptivitede bozulma, tubanın siliyal aktivitesinde bozulma, ovulasyon problemleri, lüteinize unrüptüre follikül sendrom, luteal fazda defekt gibi hormon bozuklukları, oosit ve/veya spermin fertilizasyon kapasitesinde azalma, endometriozis, immünolojik sebepler, peritoneal makrofaj aktivitesinin bozulması, bozulmuş pertoneal sıvı fonksiyonu, implantasyon başarısızlıklarıdır (27).

Açıklanamayan infertilite bir dışlama tanısıdır. Ovaryan disfonksiyonlar, uterus vetubaya ait patolojiler, semenin anomalileri araştırılarak dışlanmalıdır. Açıklanamayan infertilitenin yaklaşımı sebep ortaya konulamadığından çözüm ampirik tedavidir. Tedavinin amacı siklusun gebelikle sonuçlanma ihtimalini arttırmaktır.

1.2.6. Endometriozis

Endometriozis, normal koşullarda uterus içinde olan gland ve stromal endometrial dokunun kavitenın dışında tespit edilmesidir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda sık görülen bir hastalıktır (28). İnfertil kadınlarda ise %25 - 50 oranında endometriosiz tanısı konulur. Endometriozisli kadınların infertilite problemi yaşama sıklığı ise %30-50 oranındanır (29).

Endometriozis yaygınlığı değişkendir. Pelvik tabanın tutan birkaç küçük implantla seyredebilir. Bazı vakalarda ise pelvis dışı lezyonların da izlendiği yoğun adezyon ve fibrozisle seyreden, komşu organ tutulumu ile disfonksiyona yol açabilen daha ağır seyirle ilerler (30). Çoğu hastanın seyrinde kronik pelvik ağrı, adneksiyel kitle ve infetilite ile seyrederken nadiren ise semptom vermeyebilir. İnfertilite ile birlikteliği sık görülmektedir (29).

Endometriozisin kadınlarıda infertiliteye yol açması; hastalık seyrindeki adezyonlar, disfonksiyonel uterotubal hareketlilik, kronik intraperitoneal inflamasyon, spermatozoa üzerindeki zararlı etkiler, anti-endometrial antikorlar, bozulmuş folikülogenez, luteal faz

kusurları, progesteron direnci, luteinize kırılmamış folikül mekanizmalarıylailişkilendirilmektedir (30).

Endometriozise yaklaşım,hastalığın karakteri nedeniyle uygulanan cerrahi işlemlerin tekrarlama gerektirmesi yüzünden mümkün olduğunca cerrahiden kaçınmayı ve medikaltedaviye yönelmeyi gerektirir. Yaklaşımda kadının yaşı, infertilite süresi, pelvik ağrı ve endometriozisin evresi göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş medikal tedavi planlanmalıdır. Endometriozisli vakalarda tedavi planı medikal, cerrahi veya kombinasyondan oluşabilir (31). YÜT tercih edilirken de hasta özelinde değerlendirmeyle tedavi planlanmalıdır.

1.2.7. Polikistik Over Sendromu (PCOS)

Polikistik over sendromu (PCOS), sık görülen çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen endokrin-metabolik bir hastalıktır. Hiperandrojenizm (biyokimyasal veya klinik), polikistik overler ve ovulatuar disfonksiyon (oligo-anovülasyon) ile seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisi net bilinmediğinden, tedavisi genelde semptomatik planlanır (32). Düzensiz menstrüasyon, hirsutizm ve infertilite sık başvurusebepleridir. PCOS'lu hastaların takibinde tip 2 diyabetes mellitus, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Ayrıca karşılanmamış östrojen sebebiyle endometriyal kanser görülme sıklığı artmıştır (33,34).

Polikistik Over Sendromu tanısında kullanılan Rotterdam kriterlerine göre aşağıdaki3 kriterden en az ikisinin varlığıyla tanı konulur. Bunlar;

-Hiperandrojenizm biyokimyasal ve/veya klinik bulguları,

-Ultrasonografide polikistik overlerin izlenmesi,

-Oligo ve/veya anovulasyon varlığı olarak belirtilmiştir (35).

PKOS, anovulatuar kaynaklı infertilite tanılı kadınların yaklaşık %70 inde sebep olarak karşımıza çıkar (36). Başvuran hastalara ilk öneri dengeli kilo verme ve düzenlifiziksel egzersizi kapsayan yaşam tarzı değişiklikleri olup, hormonal dengeye katkı sağlayarak fertilite sonuçlarının iyileşmesi hedeflenir. Ayrıca hastalara infertilite,

düzensiz menstrüasyon, kilo vermede zorlanma hormonal dengesizliğin getirdiğipsikolojik problemler için destek alması önerilebilir (37).

Medikal tedavide metformin, letrozol, klomifen sitrat (CC) ve gonadotropinler kullanılarak ovulasyon indüksiyonu ilk tercihtir. İn vitro fertilizasyon (IVF) ise ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamadığında, tubal hastalıklar, erkek infertilitesi gibi durumlar mevcutsa tercih edilen sonraki bir yaklaşımdır (38).

2. İnfertil Çiftlere Yaklaşım

Çocuk istemiyle değerlendirilen çiftlerde ilk adım korunmasız, düzenli ve siklusun yumurtlama zamanına uygun cinsel ilişkinin varlığı sorgulanır. İnfertilite için değerlendirilen çiftte kadın 35 yaşın altında ise 12 ay, 35 yaş üzerinde ise 6 ay süreyle korunmasız ilişkiye rağmen gebelik gerçekleşmediyse tetkik ve tedavi planlanır. Bazı durumlarda ise 6 aydan kısa sürede yardımcı üreme tekniklerinin planlanması gerekebilir (17). 40 yaş üzeri kadınlar, oligomenoreik/amenoreik siklus varlığı, radyoterapi/kemoterapi alacak kadınlar, evre 3-4 endometriosiz varlığı, over, uterus veya tubal hastalık/cerrahi geçirmiş kadınlar, erkeğin kemoterapi/radyoterapi öyküsü, geçirilmiş testis cerrahisi, cinsel işlev bozukluğu tanısı tedavinin beklenmeden yardımcıüreme teknikleri kullanılarak planlanmasını gerektirir (41).

Genç çiftler başvurduğunda ek hastalık yoksa düzenli, siklusun yumurtlama zamanını gözeterek yapılacak cinsel ilişki eğitimi verilebilir. İnfertil çifte yaklaşımda ilkhedef yaşam tarzı değişiklikleri, sigara kullanımı varsa bırakılması, kilo verme, alkol vekafeinin sınırlandırılması gibi genel önerilerdir.

Kliniğe başvuran çiftler birlikte değerlendirilmelidir. İlk başvuruda çiftlerin önceden aldıkları medikal-cerrahi infertilite tedavileri öğrenilmelidir. Kadının anamnezinde varsa önceki gebeliği, menstrüel düzeni/düzensizliği, kronik hastalıkları, pelvik enfeksiyon veya geçirilmiş cerrahi öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, koit sıklığı öğrenilir. Menstrüal siklusun düzenli olması (21-35 günde bir) ve premenstrüal semptomların varlığı (duygudurum değişiklikleri, ödem, memelerde hassasiyet vb.) ovulasyonun sağlıklı gerçekleştiğini gösteren durumlardır. Oligomenore/amenore varlığı hastada anovülasyona işaret eder. Disparoni, şiddetli dismenore, kronik pelvik ağrılar gibi semptomların varlığı hastalarda endometriosis düşündürür (42)

Erkek değerlendirilirken öyküsünde önceki fertilite durumu, geçirdiği hastalıklar(kafa içi travma, kabakulak enfeksiyonu vb.), testis cerrahisi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, sigara, alkol ve madde bağımlılığı sorgulanır (42).

Fizik muayene çift kapıdan girdiğinde inspeksiyonla başlar. Primer amenore varsa hastanın sekonder seks karakteri fizik muayenede değerlendirilir. Hirşutizm, akne, galaktore, santral obezite, erkek tipi kellik veya Turner Sendromu bulguları gibi faktörler değerlendirilir. USG muayenesinde doğal bulgular haricinde olası ovaryan kitle, miyomlar, endometriosiz bulguları, endometrial polip, uterin veya tubal anomaliler değerlendirilirken fizik muayenede servikal polip, enfeksiyon bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Erkeklerde ise varikosel muayenesi önemlidir (42).

2.1. Tanısal Tetkikler

Başvuruda çiftin öykü ve fizik muayenesinin ardından istenecek testler; erkeğin semen analizi, kadının ovulasyonunu değerlendirebilmek amacıyla siklusun 2-4. günleriarasında hormonal biyokimyasal testler olan Folikül Stimüle edici Hormon (FSH), estradiol (E2), over rezervinin değerlendirilmesi için siklusun herhangi bir döneminde bakılabilen anti müllerian hormon seviyesi (AMH), ultrasonda antral foliküllerin sayılması ve uterin ve tubal patolojilerin değerlendirilmesi için HSG çekilmesidir.

HSG tubalar ve kavitedeki adezyonları mekanik yolla açarak tedavi edici olabilir. Busebeple de uterus ve tubal pasajın değerlendirilmesinde ilk kullanılan tetkiktir. Herhangibir neden bulunamadığında veya uterin patolojinin tam olarak saptanabilmesi için dahaileri bir yöntem olan tanısal laparoskopi ile birlikte histeroskopi yapılır. Bu eşzamanlı işlemle uterusun şekli, endometrial kavite, metilen mavisi verilerek tubaların açık olup olmadığı tespit edilebilir. İşlem esnasında gerekli ise cerrahi müdahale yapılabilir.

Ovulasyonun biyokimyasal tespiti için siklusun 21. gününde kanda bakılan progesteron düzeyi (3 ng/dL'nin üzerinde olmalı) testi kullanılır. Seri ultrason muayeneleri ile yapılan takipte düzenli büyümesi izlenen bir folikülün yumurtlama dönemi geldiğinde kaybolması güçlü ovulasyon göstergelerinden biridir. Ek olarak çiftler tarafından da geleneksel olarak kullanılan takvim yöntemi ve bazal vücut

sıcaklığı takibi ovulasyonu kesin olmamakla birlikte gösterebilir. Servikal mukusun pH seviyesindeki değişiklikler uygun kitlerle takip edilerek çiftlere ovulasyon zamanı için yol gösterici olabilir. Endometrial biyopsi de ovulasyonu tespit edebilir. Fakat invaziv olması kullanımını sınırlamaktadır. Bazal vücut sıcaklığı takibi basit, düşük maliyetli ve noninvaziv bir yöntem oluşuyla uygulanabilirlik açısından ön plana çıkmaktadır. Üriner LH seviyesi ovulasyonu gösterir. İdrar kitleri ile çiftlerin evde ovulasyon takibine yardımcıdır.

Ovaryan rezerv değerlendirilmesinde tek bir kesin tetkik yoktur. Ultrasonda antral folikül sayımı, mens döneminde FSH-Estradiol düzeyleri, mensden bağımsız bakılan AMH düzeyi efektif ve uygulanabilir olmalarıyla rutinde sık tercih edilen testlerdir. Bir ovulasyon takip testi olan klomifen sitrat challenge testi (CCCT) ise takipte ilaç kullanımının gerekmesi ve inhibin B ise düzeylerinin sikluslara göre farklılık gösterebilmesi nedeniyle günümüzde kullanım sıklığı azalmıştır. Anti Müllerien Hormon (AMH) ovulasyon takibinde önemli yer tutar. Antral, preantral ve primer foliküllerde bulunan granüloza hücrelerinden salgılanan glikoprotein karakterli bir hormondur. Kadının takibinde oosit rezervinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Menstrüel siklusun fazlarından etkilenmiyor oluşu bu testin önemli bir avantajıdır.

Erkeğin fertilitesinin değerlendirilmesinde en önemli test olan spermiyogram örneğinin verilmesinde 3-5 gün cinsel perhiz gereklidir ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Numunenin klinikler tarafından sağlanan odalarda yapılması medikal olarak tercih edilmekle birlikte hastalar buna uyum sağlayamayabilir. Kişisel sebeplerle numuneyi ev ortamında vermek isteyen hastalara örneğin 1 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmasının testin selameti açısından önemi vurgulanmalıdır. Spermiyogram koşullardan etkilenebileceğinden değerlendirmenin daha sağlıklı olmasıamacıyla en hastadan az 2 hafta arayla verilen iki semen numunesinin sonuçları görülmelidir.

Spermiyogram değerlendirilirken sperm konsantrasyonu, spermin motilitesi ve sperm morfolojisi önemli özelliklerdir (9). Semen analizinin değerlendirilmesinde WHO'nun referans değerleri Tablo 1 de mevcuttur. Spermiyogram parametrelerinin bozulmasına sebep olabilecek durumlar arasında ilaç kullanımı, çevresel toksin

maruziyeti, endokrin bozukluklar, genetik faktörler, konjenital bozukluklar, geçirilmiş cerrahiler ve enfeksiyon olabilir. Spermiyogramda oligospermi/azospermi tespit edilirse prolaktin, FSH, tiroid fonksiyon testleri ile hormonal profil çıkarılır, bu hastanın endokrinolojik açıdan değerlendirmesine olanak sağlar. Biyokimyasal hormon testleri normal sınırlardaysa retrograd ejekülasyon ihtimali akla gelmelidir. Bu durumda ejekülasyon sonrası hastanın idrar numunesi vermesi durumu netleştirir.

Anormal spremiyogram durumunda yapılacak bir diğer test vasogramdır. Duktal tıkanıklıların tespitini sağlar. Skrotal ultrason ile varikosel varsa tespit edilebilir. İnvaziv bir tanı testi olan testiküler biyopsi ise gereklililk halinde yapılabilir ve konjenital bozukluklar için tanısaldır (42).

2.2.3. Ovaryen Rezervin Değerlendirilmesi

Over dokusunun görevleri; estradiol ve progesteron gibi steroid hormonların senteziyoluyla ovulatuar fonksiyonların düzenlenmesi ve oositlerin ovulasyonla atılmasıdır. Kadın reprodüktif yaşamında foliküler olgunlaşma, ovulasyon ve korpus luteumun oluşumu sonrasında da gerilemesi döngüsel olarak devam eder. Over boyutları dönemsel olarak büyüme hormonlarının etkisine bağlı artıp azalabilir.

Fetal hayatın 8.haftasında overlerde başlayan germ hücrelerinin çoğalması 16-20. haftada 6- 7 milyona ulaşır. Takiben genlerin kontrolü altındaki apoptotik azalma süreci başlar. (43). Doğumda 1-2 milyon germ hücresi varken bu pubertede 300-500 bine geriler. Reprodüktif çağda ise her ay yaklaşık 1000 folikül azalır. Her menstruel siklusta fazla sayıda primordial folikül o siklusu menstruasyon ve ovulasyonu için uyarılmaktadır. Primordial foliküllerin ovulasyona hazırlanması ve olgun oosit haline gelmesi ortalam 3 menstrüel siklus sürer (43.44), Bu sürede bazı foliküller seçilir ve o siklusun ovule folikülü olma sürecine girer. Kalan ve hareketlenen foliküler atrezi olur.

Folikülogenezis intrauterin hayatta başlayıp menopoza dek devam eder. 30 lu yaşlardan sonra fekundite tedrici olarak azalır. 38 yaşta overlerde 25 bin oositin kaldığı düşünülmektedir. Bu da fertilitede belirgin azalmaya sebep olur. Menapozda folikül sayısı binden azdır. Foliküllerin bu azalma hızı genetik faktörlerle ilişkilidir (43,44,45).

AMH preantral-antral foliküllerin granüloza hücrelerinden sentezlenir ve primordialfoliküllerde aktivasyonu sınırlandırır. Granüloza ve teka hücreleri insülin ve insulin benzeri büyüme hormonu (IGF) gibi endokrin faktörlerle gonadotropinlere karşı hassashale gelir. Genetik olarak PTEN/PI3K/PDPK1/AKT1, SMAD, BCL2, Transforming Growth Faktör B mutasyonları over rezervini düşürebilir(45).

Over rezervi oositlerinin sayısı ve kalitesiyle kadının üreme potansiyelini gösterir. Over rezervinin azalması düzenli menstruasyon gören kadınlarda benzer yaştaki kadınlardan daha az fekundite ve ovaryan stimülasyona cevapta azalmadır. Bilinen risk faktörleri ileri kadın yaşı, tek over, geçirilmiş pelvik enfeksiyon, endometriozis, geçirilmiş ovaryan cerrahi gibi overin hasarlanması, diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, ailede erken menopoz, radyo-kemoterapi öyküsü, genetik bozukluklar, Turner sendromu (45,X0), tek gen mutasyonları, Frajil X ve sigara kullanımıdır.

Risk faktörleri bulunan kadınlar, 35 yaşının üzeri 6 ay, 35 yaşın altında 1 yıl gebe kalamayan kadınlarda over rezerv testleri kullanılır (46). İdeal koşullarda over rezerv testi kısa, basit, kesin, doğru, tekrarlanabilir, siklus bağımsız olmalıdır. Testler canlı doğum şansını ortaya koymalı, ovulasyon indüksiyonunda zayıf cevap ihtimalini öngörmeli, gonadotropin doz ayarı sağlamalıdır.

Testler çiftin tedavisinde IVF ihtiyacını belirtir (47). Over rezervi biyokimyasal tahliller ve ultrasonografi ile tespit edilir.

Statik testler: Yaş, FSH, AMH estradiol, İnhibin B

Dinamik testler: Klomifen sitrat testi (CCCT), Eksojen FSH stimülasyon test,GnRH stimülasyon testi(GAST),

Ultrasonografi: Ultrasonda over rezervini değerlendirme amacıyla antral folikül sayımı, ovaryan akım doppler indeksleri, over hacmi ölçümü yapılır. Ovaryan akım doppler indeksleri; overin akım yoğunluğunu gösteren flow index, damar sayısını gösteren vaskülarizasyon indeks ve vaskülarizasyon-akımın kombine edilmesiyle elde edilen vaskülarizasyon flow index den oluşmaktadır. Over biyopsisi invaziv olduğundan sık tercih edilmez.

IVF denenmiş hastalarda siklusta stimülasyona over cevabı da over rezervini gösterir(47,48). 35 yaş üzerinde oosit sayı ve kalitesinde ilerleyici seyirli düşme izlenir. Oosit sayısının azalmasıyla inhibinin azalması ve FSH artışı bunu gösterir niteliktedir. İleri yaş kadınların oositlerinde morfolojik değişiklikler de görülür. Oositlerde sitoplazma venukleus deforme izlenir. Perivitellin aralık genişler zona pellucida incelir. Oksidatif strese bağlı mitokondriyal DNA delesyonları ve nükleusta DNA fragmantasyonu izlenir. İleri yaş kadınların IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonucu embriyolarında anöploidi sıklığı artar.

Kadın yaşamında fetal hayattan puberteye, reprodüktif çağda menstrüasyon ve ovulasyon süreçleriyle oosit sayısı azalmaya devam eder. Emzirme ve gebelik, oral kontraseptif kullanımı süresince azalma devam eder. Reprodüktif yaşlanma fekundabilite azalmayı doğal sürecinde getirir. Over rezervinde en önemli faktör yaş olsa da aynı yaştaki kadınlarda over rezervi diğer faktörlere bağlı farklılık gösterebilir. Bireysel ovarian yaş burada devreye girer. Genetik faktörler önemli bir sebeptir.

Bazal FSH düzeylerine; menstrüel siklusun 2-4. günlerinde bakılır. En sık kullanılan testtir. Normal değerleri 5-10 IU/ml kabul edilir. 10 IU/ml nin üzerinde görülmesi kötü ovaryan cevap ve başarısızlığa işaret eder. FSH ın bir kez bile yüksek bulunması anlamlıdır (45,49). İleri kadın yaşı inhibin B nin granüloza hücrelerinde salgısının azalmasıyla FSH düzeyinin yükselmesine sebep olur. İleri yaşta bazal FSH değeri yüksekliğinin pozitif prediktif değeri artar (45,50).

Bazal E2 (estradiol) düzeylerine; menstrüel siklusun 2-4. günlerinde 80 pg/ml değerin altında olmalıdır. Tek başına güvenilirliği azdır FSH değeri ile kombine edilmelidir. FSH normalken östrojen miktarı yüksekliği kötü over yanıtını gösterebilir. Önceki siklusta atılamayan persiste bir kist estradiol düzeyini yükseltebilir.(50).

Serum AMH; preantral-antral foliküllerde granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır. AMH foliküllerin gelişiminde otokrin ve parakrin yolla düzenleyicidir. AMH yaşla azalır. Siklustan bağımsız olmasıyla avantaj sağlar. Obezite,OKS,GnRH agonist kullanımı düzeylerini değiştirebilir. 1,1 ng/dl nin altındaki değerler düşük over rezervini göstermektedir. 3,5 ng/dl üzerindeki değerler OHSS ve artmış ovaryan yanıt

ile sonuçlanabilir. PCOSta AMH değeri 2-3 kat artabilir. AMH IVF sikluslarında gebelik şansını öngöremez (45,50).

Serum İnhibin B düzeyi; foliküler fazda küçük antral foliküllerden salgılanır. Siklusun 2-4 gün inhibin-B düzeyinin 45 pg/ml ve altında izlenmesi azalmış gebelik oranlarını işaret eder ve siklus iptali ile ilişkilidir. GnRH ve FSH etkisi seviyesini etkiler bu yüzden testin güvenilirliği azdır. Pozitif prediktif değeri düşük olan testin negatif prediktif değeri anlamlıdır.

Klomifen Sitrat Challenge testinde; Siklusun 3. günü FSH düzeyine bakılır. Hasta adetin 5- 9. günleri arasında 5 gün süreyle 100 mg/gün klomifan sitrat kullanır. 10. gün tekrar FSH bakılır. 3 ve 10 gün FSH değerlerinin toplamının 26 yı aşması veya 10.günde bakılan FSH değerinın 10 dan fazla olması kötü over rezervini gösterir. Bazal FSH testine göre sensitivitesinin daha yüksektir. Pratikte kullanılmamaktadır.

GnRH Agonist Stimülasyon testi (GAST); Siklusun 2-3 günü 1 mg GnRH agonistisonrasında estradiol seviyesine bakılır. 2 kat ve üzerinde artış ovaryan revervin iyi olduğunu gösterir.

Eksojen FSH ovaryan rezerv testi (EFORT); IVF sikluslarına cevabı öngörmek için kullanılır. Siklusun 3. gününde FSH ve E2 ölçümü yapılır ardında hastaya 300 IU FSH verilir. Siklusun 4. günü serum E2 düzeyi bakılır. E2 düzeyinde 30pg/ml den fazla artış IVF cevabını olumlu öngörür.(47,48)

Antral folikül sayımı (AFC); Erken foliküler fazda ultrason muayenesinde her iki overdeki antral foliküllerin sayılmasıyla over rezervini değerlendirir. 4 ten az antral folikul izlenmesi kötü ovaryan rezervi gösterir, fakat gebeliği öngörmez. Antral folikülsayısı 12 den fazla ise OHSS riski artmıştır. AMH ile beraber en önemli over rezervi belirteçleridir.

Over volüm ölçümü: Sigara kullanımı, over kistleri gibi durumlardan etkilenmektedir. Ölçümde kist dışında kalan en küçük over hacmi alınmalıdır. OKS kullanımı sırasında gonadotropinlerin baskılanmasına bağlı overin hacmi küçülür. Bu gurupta over hacmi rezerv belirteci olarak kullanılmamalıdır.

Ovaryan kan akımı dopler indeksleri; Doğal siklusta, geç foliküler fazda dominantfolikül varlığı nedeniyle ovaryan kan akımı artmaktadır. Ovulasyondan sonra kan akımı korpus luteumda çok artmaktadır. Ovaryan kan akımı düzeyinin oosit kalitesi ve

gebelikşansıyla ilişkisi net değildir. IVF siklusunda folikülün kan akımının arttığı belirtilmektedir. Kan akımı fazla olan foliküller daha büyük izlenmiştir (51).

Testlerde düşük over rezerv belirteçlerinin varlığı ovaryan stimülasyon yapılması halinde oosit sayısının azlığına işaret eder. Gebelik şansının olmadığını göstermez (43,44,45). Kadın yaşı oosit kalitesini etkileyen en önemli faktördür. Genç kadınlarda oosit sayısı azalmış izlense bile oosit kalitesi iyi olabilir. Over rezervi normal görülen ileri yaş kadınlarda ise over kalitesi kötü olabilir. Over rezervi testleri oosit kalitesi, kantitesi ve fekunditeyi öngöremez.

Testlerin kombinasyonları over rezervini ortaya koymada başarıyı arttırır. İki kez siklusun 2-4 günü FSH ölçümü ve inhibin-b testinin kombine edilmesi over rezervinibelirlemede %98 spesifik ve %71 sensitiftir. Siklusun 2-4 günü FSH, antral folikül sayımı ve basal inhibin-b değeri %75 sensitif , %95 spesifiktir. Testlerin yaşa bağlı değişkenlik göstermesi ise olumsuz tarafıdır.

Testlerin tarama amaçlı kullanımı anksiyeteye sebep olma ve fertiliteyi tam olarak yansıtmama nedeniyle önerilmez. Taramanın faydası ise fertiliteyi ertelememe, oositlerin dondurulmasına olanka sağlamasıdır. Gönüllü kadınlarda çocuk istemi varsa 30 yaş üstünde tarama önerilebilir. Tarama testleri arasında en ideali AMH'dır. Tarama testiyle kötü over rezervi düşünülen kadınlara 6 ay korunmayı bırakması önerilir (52).

Bologna'da IVF tedavisinde ovaryan stimülasyona cevabı kötü hastalarıntanımlanması için 2011 yılında tanı kriterleri oluşturulmuştur.

1. Kötü over cevabı için risk faktörü varlığı / ileri anne yaşı (40 yaş ve üstü)
2. Anormal over rezerv testi (AFC 5-7 nin altında AMH 0.5-1.1 ng/ml altında)
3. Önceki kötü over cevabı (konvansiyonel stimulasyon protokolü ile 3 ya da daha azoosit)

En az iki maddenin varlığı ya da maksimal overyan stimülasyona iki kez kötü cevapalınmasına kötü over rezervi denilir (52).

Over rezerv testlerinden prediktif değeri en yüksek olanlar birlikte veya ayrıkkullanımlarıyla AMH ve antral folikül sayısıdır (48,49,52).

3. İnfertilite Tedavisi

İnfertilite problemi dünya genelinde çocuk sahibi olamayan milyarlarca çifti etkilemektedir. .Gelişen teknolojı ve medikal teknikler yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesine imkan sağlamış bu da infertilite problemine sahip çiftlere tedavinin tüm zorluklarına rağmen olumlu sonuç alma beklentisi ve umudunu arttırmıştır. İnfertilite medikal boyutunun haricinde sosyal olarak da çiftleri zorlayan bir durumdur. Tedavisi de medikal zorlukların yanında, sonuçların belirsizliğiyle durumun psikolojik boyutuylabaş etmeyi de zorlaştırmaktadır.

Tedavinin maddi yükümlülükler getirmesi de çiftler açısından zorlayıcıdır. Tüm bu zorluklarına rağmen çocuk istemi çiftlerin tamamına yakınında tedavileri deneme isteğive umudu yüksektir. İnfertilitede yaklaşım sebebe yönelik olarak tedavi medikal, cerrahi ya da ikisi kombine edilerek planlanabilir.

Tedavi planlanırken hasta bütün olarak değerlendirilir, organizmadaki başka rahatsızlıkların reprodüktif sistemi duraklatarak bulgu verebileceği akılda tutulmalıdır. Hipo/hipertiroidizm, metabolik sendrom ,obezite diyabet , hiperprolaktinemi gibi rahatsızlıklar buna örnek olabilir. hasta değerlendirilmesinde ve tedavi yaklaşımında multidisipliner bakışla gereğinde diğer branş hekimlerinden de destek alınır. Diyabet ve obezitenin PCOS da sıklığının arttığı bilinmektedir. Yaşam tarzı değişikliği ve kilo verme ile bu hastaların gebe kalma ihtimali artmaktadır (53). Sigaranın kesinlikle bırakılması gerekir. Alkol-kafein kullanımın azaltması , sağlıklı beslenme, egzersiz infertil çiftlere fayda sağlamaktadır.

3.1. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu kadında ovulasyonu kontrol ederek en az bir follikül geliştirebilmek için sıklıkla kullanılır. Yardımcı üreme tekniklerine geçmeden önceki basamak olarak görülebilir. Kadında ovulatuar disfonksiyon varlığında kullanıldığı gibi IUI yapılacak olgularda erkek faktörlü infertilite durumunda kadın normoovulatuar olsada kullanılabilir. Kullanım endikasyonları şöyle sıralanabilir.

- IVF'da kontrollü over hiperstimülasyonu planlanan olgularda,
- Anovulatuar sikluslu kadınlar,

- Açıklanamayan infertilite / erkek faktörlü infertilite olguları için IUI yapılacaknormal ovulatuar kadınlar,

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçlar şöyle sıralanabilir: Klomifen sitrat , gonodotropinler, aromataz inhibitörleri, GnRH analogları ve diğer adjuvan ajanlar. Klomifen sitrat en çok bilinen ve en sık kullanılandır. Tedavi bireyselleştirilmelidir. Eşlik eden hastalık/ medikal durumlar ilaç seçiminde belirleyici olur. Hastada hipergonodotropik hipogonadizm, hipotalamik-pitüiter aksın disfonksiyon gibi endokrinbozuklukların varlığı tedavide seçilecek ilaçların kombinasyonunu düzenlemede önemlidir..

3.1.1. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat hipotalamus ve hipofiz bezi üzerinde östrojenin negatif feed-back etkisini inhibe eden seçici östrojen-reseptör modülatörü olarak görev yapar. Gonadotropin releasing hormon salgısını aktive ederek hipofiz bezinin folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) sentezini başlatır. FSH ve LH overlerde folikül olgunlaşmasını uyararak ovulasyonu başlatır. Klomifan sitrat bu etkisiyle hipotalamik-pitüiter disfonksiyonlu hastalada tercih edilir. Oral uygulanması kullanımkolaylığı sağlar. Uterus, vajen ve servikas üzerine antiöstrojenik etki yapar. Siklusun
2-5. günlerinde 50 mg/gün dozda kullanılır. 5 gün kullanımı takiben, son dozun 3-5 gün sonrası düzenli koitus önerilir. Bu dozla ovulasyon sağlanamadıysa maximum doz olan 250 mg'a kadar olacak şekilde doz 50'şer mg'lık periyotlarla arttırılabilir. %70-80 lere varan başarı oranları da sık tercih edilen bir ajan olmasında etkilidir. Yan etkileri arasında bulantı,kusma, görme bozuklukları,baş ağrısı sıcak basması, baş ağrısı vardır.

3.1.2. Letrozol

Letrozol bir aromataz inhibitörüdür. 1980'li yıllarda meme kanseri tedavisinde endikasyonla kullanımına başlanmıştır. İlacın hayvanlar deneylerinde ovulasyonu indüklediğinin gösterilmesiyle üzerinde çalışmalar yoğunlaştırılmış 2000 yılında insanlar üzerinde kullanımına başlanmıştır. PCOS vakalarında ovulasyonu indüklediği gösterilmiştir. (54). İlacın etkisi östrojenin hipotalamusa negatif feedbackini azaltarak

FSH salgısını artmasıdır. Uterus ve serviks üzerine negatif etkisi bulunmaz. Klomifensitrata avantajı OHSS ve çoğul gebelik riskinin daha az olmasıdır. menstrüel siklusun3-7. günlerinde 2.5-7.5 mg dozunda 5 gün kullanılır. Letrozolün kullanımı östrojen reseptif kanser olgularında kadının fertilitesini korumak ve DÇET yapılan hastaların endometriyumunu implantasyona hazırlamak için de mevcuttur. (55). 2014 yılında yayımlanan çift-kör, çok merkezli bir çalışmada letrozol kullanımıyla tedavisi yapılan

PCOS lu hastalarda klomifen sitrat a kıyasla ovulasyon ve canlı doğum oranlarında artışizlenmiştir. (56). Yan etki profili klomifen sitrat gibidir.

3.1.3. Ekzojen Gonodotropinler

Gonodotropinler, kas içi / cilt altı enjeksiyon formunda uygulanan diğer ovulasyon indüksiyonu ilaçlarıyla cevap alınamayan olgularda veya ovaryen hiperstimülasyonun kontrollu planlandığı hastalarda tercih ediliir. Etkisi overler üzerinedir. Foliküllerin gelişimini destekler. Overe direkt etki özelliğiyle hipotalamik-pitüiter yetmezliğinde bu aksı devreden çıkaran mekanızması avantaj sağlar. Rutinde kullanımı ise sıklıkla ilaç direnci olan PCOS'lu kadınlardadır. Tedavi protokolleri şöyle anlatılabilir:

1.Konvansiyonel

Protokol2.Düşük Doz

Protokoller

a. Step-up Düşük Doz

-Kronik Düşük Doz

b. Step-down

c. Ardışık Step-up/down

Konvansiyonel protokol 150 IU dozun 5-7 gün kullanılmasıdır.

Düşük doz protokolün "step-up" rejiminde ilaca 75 IU/gün ile başlanır, 7-14 gün ilaçkullanımından sonra serum östrojen düzeyi bakılır. Serum östrojen seviyesine göre doz aynı kalabilir gerek varsa maximum 225 IU olacak şekilde doz yükseltilebilir . Hastadansık aralıklarla serum östrojen seviyesi bakılır eşzamanlı ultrason muayenesinde dominant folikülün çapı takip edilir. Dominant folikül 16-18 mm çapa ulaştığında hCG verilerek ovulasyon indüklenir.

Düşük doz protokolün kronik düşük doz rejiminde 37,5-75 IU/gün dozda başlanır.

7-14 gün ilaç kullanımından sonra doz daha düşük oranlarda arttırılır.. Bu rejimin avantajı çoğul gebelik, multipl foliküler gelişim, OHSS riskinin diğer rejimlere kıyasla daha düşük olmasıdır ve bu yüzden PCOS lu hastaların tedavisinde öncelikle planlanır.

Step-down rejimi ise vücut hormon düzene benzer olarak tasarlanmıştır ve 150 IU/gün doz ile tedaviye başlanır. Dominant folikülün takibiyle folikül boyutuna göre doz37,5 IU/gün olarak azaltılır.

Ardışık rejimde tedavi planı dominant folikülün boyutuna göre doz azaltılmasıyla yapılır. Hastaların sıkı ve düzenli takibi olası komplikasyonları öngörmek ve gerekirse siklus iptali için önem arz eder. PCOS hastalarında OHSS riski arttığından takipte dikkatli olunmalıdır. Tedavinin iptalinin gerektiren durumlar şöyle sıralanabilir:

Serum estradiol seviyesinin 1000 pg/mL den fazla olması,

2 ve daha fazla sayıda folikül çapının 16 mm den büyük olması,Dominant folikül görülememesi,

Prematür Luteinizasyon.

4. Yardımcı Üreme Teknikleri

İnfertilite tedavilerinde yardımcı üreme teknikleri önemli bir yer tutar. 1976 yılında IVF yoluyla sağlanan ilk gebelik gerçekleşmiştir (57). Teknoloji ve bilimsel gelişmeler sayesinde YÜT ile başarılı tedavi sonuçları sağlanmakta ve ulaşılabilirlik de artmaktadır.

IUI	İntrauterin İnseminasyon
IVF	İn-vitro Fertilizasyon
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
DÇET	Donmuş-Çözdürülmüş Embriyo Transferi
GIFT	Gamet İntrafallopian Transfer
ZIFT	Zigot İntrafallopian Transfer
TET	Tubal Embriyo Transfer
TESE, TESA, MESA, PESA	Azospermik hastada sperm elde etmeişlemi

Tablo 3: Yardımcı Üreme Teknikleri

5. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon

Kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) ovulasyon indüksiyonundan farklı olarak tek bir folikül gelişimini değil çok sayıda ve yüksek kaliteli folikül gelişimini hedefler. Bu sayede fertilizasyon için gerekli özellikleri taşıyan oositlerin gelişmesi hedeflenir. Bu yüksek kaliteli oositlerle sağlıklı embriyo oluşturarak IVF prosedürü tamamlanır. Dolayısıyla yüksek kaliteli çok sayıda oosit elde etmemize olanak sağlayan KOH, YÜT için önem arz eder. KOH'un erkek faktörü nedenli infertilite, açıklanamayan infertilite, hipotalamik pituiter yetmezlik/disfonksiyonu olan hastalarda kullanımı endikedir. KOH tedavisi uzun ve kısa rejimler olarak takip edilir. Kullanılacak tedavi rejimi belirlenirken hastanın yaşı, infertilite tipi ve süresi, over rezervi, önceden aldığı infertilite tedavileri öğrenilerek bu ve ilişkili olabilecek faktörler ışığında tedavi rejimi belirlenmelidir.

Uzun protokol, hedeflenen siklustan bir önceki döngünün luteal fazının ortasında genellikle GnRH agonist rejimi ile tedaviye başlanır. GnRH agonist rejimi hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması ile FSH ve LH sekresyonunun azaltır. Bu sebeple hastanınvajinal kanaması olur. Tedaviden 14 gün sonra serum estradiol değeri 50 pg/mL'nin altına gerilediğinde veya ultrason muayenesinde 10 mm çaptan büyük folikül izlenmiyorsa baskılanma ispatlanmış olur. Baskılanma olmazsa agonist tedaviye devam edilebilir ya da doz arttırılabilir. İndükleme safhasında, hMG veya FSH folikül matürasyonunu tetiklemek amacıyla, subkutan olarak 225-300 IU/gün dozda tedaviye eklenir. Bu sürede olası bir LH pikine karşın GnRH agonisti kullanımına düşük bir dozla devam edilir. Gonodotropin tedavisinin takibi gibi burada da serum estradiol değeri ölçümleri ve seri ultrason muayeneleriyle doz ayarlanır.Uzun protokol FSH'ın fizyolojık tek dominant folikül seçiliminde ve gelişimindeki etkin rolünü engelleyerek hedeflenen çok sayıda folikül gelişimi sağlanmış olur. LH pikleri fizyolojide ovulasyon ve luteinizasyonunu sağlayacak iken LH salgısının azaltılmasıyla ovulasyonun ve prematür luteinizasyon engellenmiş olur. (58).

GnRH Anoloğu	Kullanım Yolu	Standart Doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuproli deAsetat	Subkutan	2 - 1 mg	1 - 0,5 mg	0,5 - 0,25 mg
Nafarel in Asetat	İntranazal	1200 - 600 ugr	800 - 400 ugr	400 - 200 ugr
Buserel in Asetat	Subkutan/ İntranazal	900 - 450 ugr	600 - 300 ugr	-
Triptorelin	Subkutan	500 - 100 ugr	300 - 100 ugr	-

Tablo 4: GnRH Agonistleri Doz Şekilleri

Kısa protokol ajanların çeşitli kombinasyonlarıyla oluşturulur. GnRH agonistleri, GnRH antagonistleri veya gonodotropinlerin çeşitli kombinasyonlarından yararlanılır. Uzun protokolde GnRH agonistinin kullanımında ise overe negatif etkiden yararlanılır. Kısa protokolde GnRH agonisti + Gonodotropin ile planlanan tedavide rejimin overe pozitif indükleyici etkisinden yararlanılır. Bu durum "co-flare" protokolü olarak bilinir. Bu rejimde siklusun başlangıcında GnRH agonistine başlanır sonrasında gonodotropinler tedaviye dahil edilir. GnRH anoloğunun 1 hafta sonra ortaya çıkan baskılayıcı etkisinden kaçınmak için 6. günden itibaren ilacın dozu azaltılır. GnRH antagonist ile tedavide 2 farklı strateji mevcuttur. Gonodotropin başlanıp tedavinin 6. gününde veya ultrason takibinde folikül çapı 13-14 mm görülmesiyle GnRH antagonisti eklenip tedaviye devam edilebilir. Antagonist rejiminin avantajı over rezervi çok düşük olan hastalarda fayda sağlaması ve artmış over cevabı gelişebilecek (OHSS tablosu gibi) hastalarda kullanabilmesidir. 2009 yılında 220 hastayla yapılan randomizekontrollü bir çalışmada antagonist rejimin daha az sıklıkla OHSS riski, tedavi süresi ve dozun daha az olmasıyla ilişkili olarak agonist rejime göre daha avantajlı olduğu belirtilmiştir. yine de gebelik sonuçlarının agonist ve antagonist kullanımıyla benzer olduğu belirtilmiş anlamlı fark bulunamamıştır (59). Antagonist rejimin bir diğer avantajı endojen FSH ve LH'ı azaltarak tedavide istenmeyen LH piki oluşumunun önüne geçilmesini sağlar

6. Ovulasyon Tetiklenmesi

KOH protokolü ile elde edilen en az 2 folikülün 18 mm çapa ulaştığı ultrason muayenesinde görülmemesi veya serum estradiol seviyesinin bir olgun folikül başına200 pg/mL'ye ulaşması tetikleme işlemine geçilmesi için uygun zamanı belirler.

Ovulasyon tetiklenmesi ile oositin mayoz bölünmenin metafaz-2 aşamasına geçmesi sağlanır. Ovulasyon tetiklenmesinde üriner HCG, rekombinant LH içeren farmasötikpreparat ya da GnRH analogları tercih edilir.

7. Oosit toplama ve Fertilizasyon

Oosit toplama girişimsel bir işlem olup hastanın klınık durumuna uygun olarak transvajinal, abdominal veya laparoskopik yol tercih edilebilir. Transvajinal yöntem kullanımı engel olacak bir medikal durum yoksa ilk tercihtir. Toplanan oositler uygun labaratuar koşullarına alınır ve kalitesi belirlenir. Ardından kalite göz önünde bulundurularak en uygun oosit ve spermatozoalar en uygun koşullar altında in vitro fertilize edilir. Döllenme başarısızlığı bazen görülebilir , bu durumda ICSI yönteminin fayda sağlaması beklenir.

8. Luteal Faz Desteği

Kadın menstrüel siklusunun luteal faz dönemi fizyolojık koşullarda granüloza hücrelerinin progesteron salgısıyla endometriuma etki ederek endometriyumun olası gebeliğe hazırlanması amacıyla endometriyal dokuyu kalınlaştırıp, endometrial damarlanmayı arttırarak seyreder. İnfertilite tedavisi sırasında yapılan KOH siklusları, oosit toplama gibi siklusun fizyolojik hormonal seyrine müdahil olunması LH pikinin engellenmesi, serum estradiol/progesteron oranındaki değişimler bu fizyolojık seyri bozar. Ayrıca oosit toplama sürecinin korpus luteum ve folikül hücrelerinde hasar oluşturmasıyla progesteron sekresyonu da olumsuz etkilenir. Embriyonun transferinde önce tedavi nedeniyle sekteye uğrayan fizyolojik endometriyal yatak hazırlanması süreci progesteron takviyesi ile sağlanması hedeflenir. Luteal faz desteği terimi transfer edilen embriyonun kadının endometriyumuna implantasyonuna destek prosedürü olaraktanımlanabilir (50,60). Progesteronun takviyesi embriyo transfer gününde ya da

OPU işleminin yapıldığı günden başlanabilir (41,60). Progesteron takviyesinde uygulamayolları çeşitlidir. Oral yol yan etkilere rağmen tercih edilecekse 300-800 mg/ gün dozda, vajinal tablet formu 100-600 mg/gün dozda , vajinal jel formunda 90 mg/ günolarak uygulanır. İntramüsküler enjeksiyon 25-50 mg/gün dozunda tedavi edicidir. Luteal faz desteğinde progesterona ek olarak HCG preparatı, östrojen-progesteron kombine kullanımı ve GnRH analogları tercih edilebilir. HCG uygulamasında 3 gün aralıklarla 1500-2500 IU enjeksiyon yapılır. Bahsedilen tedavilerin uygulama süresi klinisyenlere bağlıdır, net bir süre belirtilmemiştir. Klinisyenler sıklıkla 12. gebelik haftasına kadar progesteron desteğine devam etmekte olup BHCG pozitif tespit edildiğinde ya da sağlıklı bir gebelik kesesi görülene kadar tedavi sürdürülebilir (60).

9. Embriyo Yönetimi

IVF tedavilerinin başarısındaki önemli faktörlerden olan embriyo yönetimi; embriyokültürlerinin doğru koşullarda yapılması, embriyonun kaliteli seçimi sonunda da transfer koşullarını optimize etmeyi içine alır. Embriyonun 8 hücreli blastomer haline (3. gün embriyosu) canlı ulaşabilmesi endometrial yatağa implantasyonu için gereklidir.. Embriyonun blastokist safhası için ise fertilizasyonun 5 günü beklenir. Klinisyenler genelde 2. ve 3. gün embriyoları kaviteye transfer ederken bu durum bazenbaşarısız transfer sonrası embriyolog önerisiyle değiştirilebilir. Farklı ülkelerde transferedilen embriyo sayısı değişkendir. Türkiyede yaklaşım en fazla 2 embriyo transferinin gerçekleştirilmesidir. Transfer edilecek embriyo sayısı belirlenirken hastanın yaşı, infertilite nedeni, ve infertilite tedavisin içeriğin göz önünde bulundurulur. Embriyo transferi işlemi vajinal yolla yapılır ve Bu işlem için üretilen bir kateter vasıtasıyla uterin kavite ya da fallop tüpüne yapılır. Uterusun içinde transferin yeri fundusun birkaççm distaline yapılır. Bunun sebebi işlem sırasında fundal duvara temasa bağlı tepkisel kasılmanın ekarte edilmesidir. Tepkisel kasılma ile embriyonun ektopik yerleşimi ya daabort için predizpozisyondan kaçınılması hedeflenir. İşlemin kendisine bağlı ultrason aracılığıyla yapılma, işlemi yapan klinisyenin deneyimi, ortamın koşulları, transferin yapıldığı kateterin türü gibi faktörler başarıda etkili ve yönetilebilecek faktörlerdir (42).

10. İskemi Modifiye Albumin (İMA)

Albümin insanda en çok bulunan proteinlerden biridir, %40'ı intravasküler alan , %60ı interstisyel alanda bulunur. Vucutta sıklıkla görev alan bu protein toplam plazma proteinlerinin %60-65 ini oluşturur. Sentezinde değişiklik ya da fonksiyonel aktivitesindeki değişiklik durumu, onkotik kan basıncını etkileyebilir, hormonların, ilaçların, metallerin ve yağ asitlerinin taşınmasında bozukluklar görülebilir (61).

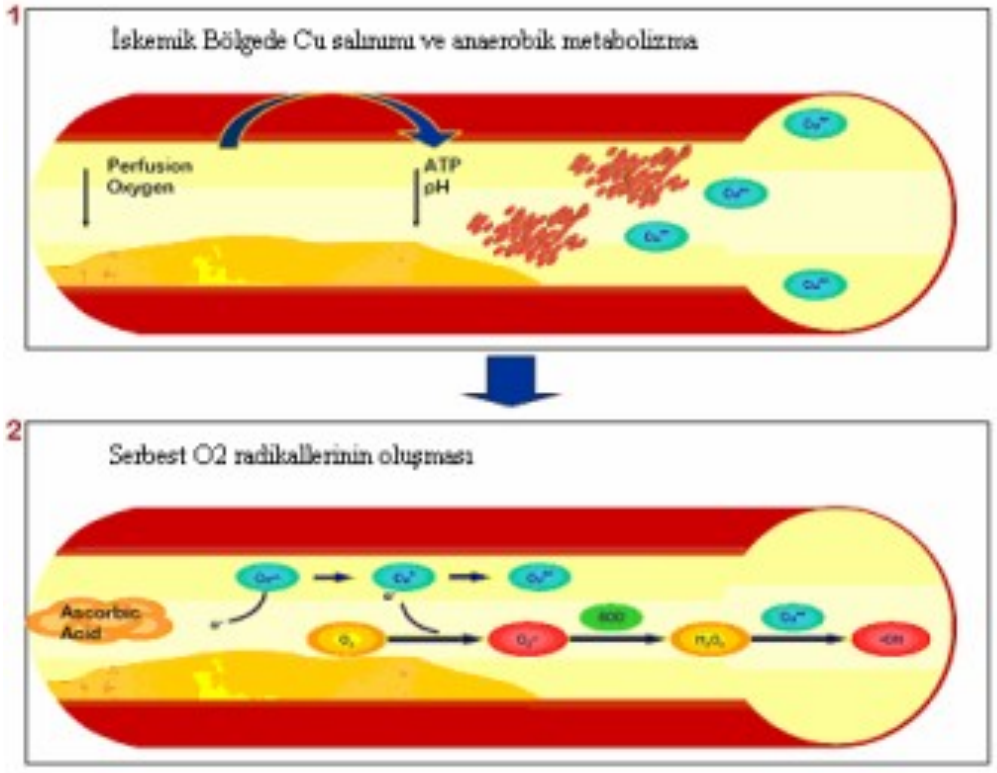


Şekil 1. İnsan serum albuminin normal yapısı (61)

Albuminin dört farklı metal bağlama bölgesi vardır. Biri albuminin aminoasit dizilimi N-Asp-Ala-His-Lys olan N-terminal bölgesidir. Bu Cu^{+2} ve Ni^{+2} iyonlarının bağlanma bölgesidir (62). Kobalt gibi geçiş elementleri de bu bölgeye bağlanabilmektedir (63, 64). Bar Or ve arkadaşları albuminin N-terminal bölgesinde miyokardiyal iskemi esnasına oluşan bazı değişikliklerle albuminin bu bölgesine kobalt elementinin bağlamasının azaldığını fark etmişlerdir. Albumin-kobalt bağlama testi bu teori üzerinden geliştirilmiştir. Albumin-kobalt bağlama testinde insan serum örneğine kobalt eklenir. Albuminle bağlanmayan kobalt elementi ditiyotreitol (DTT) ile kolorimetrik olarak ölçülebilen bir bileşik oluşturur.

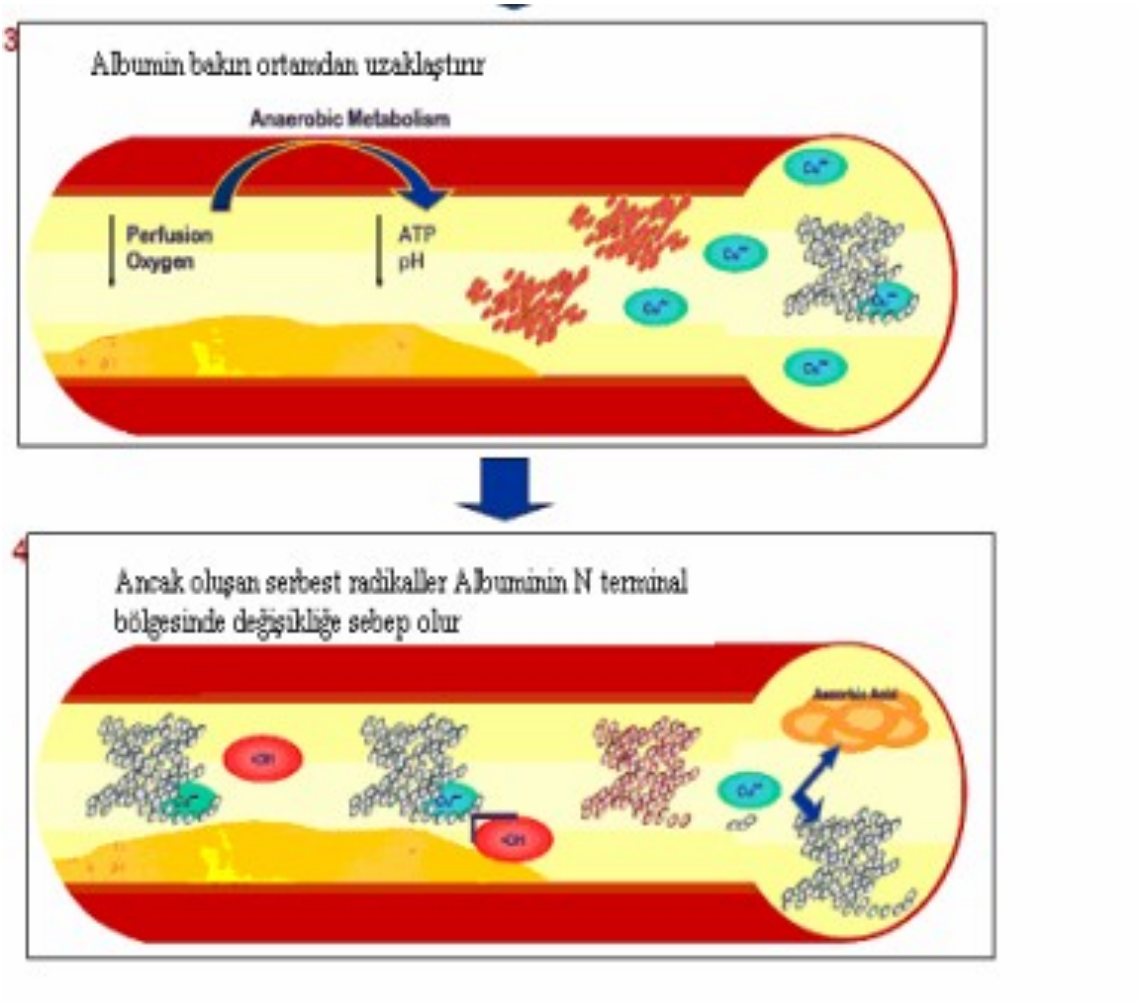
Albüminin özellikleri, oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve asidoz ileilişkili iskemik durumlarda değişir. İskemi varlığında, bakır, nikel ve kobalt gibi metalbağlama kapasitesi az olan iskemi modifiye albümin (İMA) üretilir. Özellikle OH radikalinin İMA oluşumunda etkisi saptanmıştır. Albuminin N-terminal bölgesi serbestoksijen radikalleri tarafından meydana getirilen yapısal değişikliklerle metal iyonu bağlama yeteneği azalmaktadır (65).

İMA oluşumunun diğer mekanizması lokalize iskemiyle oluşan asidozdur. Yeterli oksijen dokulara ulaşamadığında anaerobik hücresel metabolizma devreye girer, laktik asit seviyesi artar. Na-K ATPaz pompası da çalışmaz, ATP seviyesi azalır. Zweier ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyak iskemide serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir (66). Dolaşımda bol bulunan bakır ve demir albumin, seruloplasmin, transferrin gibi taşıyıcılara bağlanarak transport edilirler. Vücutta iskemi koşulları oluştuğunda bağlı haldeki bakır ve demirler intrasellüler ortamdan ve proteinlerden serbestleşerek dolaşıma geçer (67). Aktif metal iyonları oksijenle etkileşerek reaktif oksijen ürünleri oluşur. Askorbik asit varlığında Cu^{+2} bir elektron kazanarak Cu^{+} ya indirgenir. Cu^{+} oksijeni süperoksid radikaline dönüştürür. Süperoksitler superoksit dismutaz enzimi ile H_2O_2 (hidrojen peroksit) ve oksijene dönüşür. H_2O_2 de katalaz enzimi ile su ve oksijene dönüştürülür. Demir ve bakır ortamda arttığında superoksit/ metal/H_2O_2 ile Fenton reaksiyonları sonucunda serbest OH radikalleri ve okside metal iyonlarının düzeyi artar (68).



Şekil 2. Serbest radikal oluşumu (68,69)

Serbest OH radikalleri lipidler, protein, nükleik asitleri hasara uğratır.. Albumin da yapısal hasar uğrayan protinlerden biridir. Süreçte albumin okside metalleri bağlamaya çalışır ,bağlı albuminden eş zamanlı olarak İMA oluşmaktadır. (68, 69) İMA oluşumunun teorisi bu şekilde açıklanmakla beraber pratikte gösterilememiştir. Kobaltın albumine bağlanması araştırıldığında kobaltın üç bağlanma bölgesinden ikisinin albuminin N-terminal bölgesinden den daha yüksek aviditeye sahip izlenmiştir. (70). Albumine bağlanan yağ asitleri kobalt bağlanma yeteneğini azaltmaktadır. Miyokard iskemisinde serbestlenen yağ asitlerinin artmasıyla albumine bağlı yağ asidiartar ve kobaltın albumine bağlanma yeteneği azalmaktadır (70).



Şekil 3. İskemi modifiye albumin oluşumu.

11. İMA Kullanım Alanları

İMA düzeyi değerlendirmesi başlangıçta miyokard infarktüsü için dokudaki iskemiyigöstermek amacıyla kullanıldı. Çok merkezli 224 vakada oluşan bi çalışmada acil akut koroner sendrom bulgularıyla başvuran ile gelen hastaların İMA seviyeleri değerlendirildiğinde %70 duyarlılık ve %80 özgüllük tespit edilmiştir. Negatif prediktif değer %96 olarak bulunan çalışmada pozitif prediktif değer ise %33'dür (71). Bhagavanve arkadaşlarının çalışmasında , 75 Akut Koroner Sendrom tanılı hasta ve 92 sağlıklı bireyin değerlendirilmesinde İMA'nın duyarlılığı %88 iken özgüllüğü %94 tür. Negatif prediktif değer %91 bulunurken pozitif prediktif değer %92 olmuştur (72).

Sonraki çalışmalar oksidatif stres gelişimiyle ilişkili diğer hastalıkların teşhisinde İMA nın uygulanabilirliğini gösterdi (3). İMA seviyelerindeki artışla ilişkili olarak miyokard infarktüsü, kalp yetmezlikleri, serebrovasküler olay (inme), nörodejeneratif hastalıklar, travmatik beyin hasarı, psikiyatrik bozukluklar (şizofreni, bipolar bozukluk), ilerlemiş yaşla ilişkili demans, Alzheimer, yenidoğan Hipoksik İskemik Ensefalopati, diabetes mellitus , kanser durumları araştırılmıştır (3).

Jinekoloji-Obstetrik hastalıklarda İMA ile ilişkisi gösterilenler ise; hiperemezis gravidarum, plasental yetmezliğe bağlı intrauterin gelişme geriliği, ilk trimester gebelikkayıpları, ektopik gebelik, preeklampsi, dismenore, endometriozis, polikistik over sendromu (PCOS), uterin arter embolizasyonu, over torsiyonu ve infertilitedir (40).

İMA'nın obsteride kullanımı üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Gugliucci ve arkadaşları (134) na ait vaka-kontrol bir çalışmada 26 yenidoğanın umbilikal kord kanı örneği ile 30 sağlıklı yetişkinin venöz kan örneğinden İMA seviyesi ölçülmüştür. İMA komplike doğumla dünyaya gelen yenidoğanlarda sağlıklı yetişkinlere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,005$). Yenidoğanlar arasında kıyaslama yapıldığında ise komplike doğumlarda komplike olmamış doğumlara göre kord kanı İMA değeri %50'den daha fazla saptanmış ($p<0,05$). Ciddi fetal hipoksininin Apgar skoru düşüklüğüyle tespit edildiği yenidoğanlarda İMA %300 daha yüksek tespit edilmiş. Bu çalışmayla hipoksik fetal distreste İMA'nın artışının duruma yanıt olduğunu savunmuşlardır.

Songül ve arkadaşlarının (73) 30 sigara içen gebe ve 60 sigara içmeyen gebe kadınındoğum sonrası yenidoğandan alınan umbilikal kord kanı İMA düzeylerini ölçmüşlerdir.Kord kanı İMA değeri ile sigara içiciliği arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (p=0,002).

Güven ve arkadaşları (74) normal gebelik seyrindeki kadınların maternal serum İMA düzeylerini prospektif vaka-kontrol çalışması ile ortaya koymuşlardır. İlk trimesterdaki 24, ikinci trimesterddaki 34 ve üçüncü trimesterdeki 35 gebeden oluşan toplam 117 gebe ve 23 gebe olmayan sağlıklı kadınla yaptıkları bu çalışmada maternalserum İMA düzeylerini belirlemişler. Gebe kadınlarda İMA düzeyini belirgin şekilde yüksek tespit etmişler. İMA'nın normalden yüksek seviyede izlenmesinin gebeliğin fizyolojik oksidatif stres süreçleriyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif bir araştırma olup 2023 yılında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum birimine başvuran 18-40 yaş arasında 45 düşük over rezervli 45 açıklanamayan infertilite tanılı ve 90 fertil kadından oluşan toplam 180 sağlıklı kadının verileri ve serum örnekleri etik kurul izinleri kapsamında incelenmesi ile yapılmıştır.

Araştırmamızda yardımcı üreme tekniklerinden destek almadan en az bir canlı doğum yapan kadınları fertil olarak değerlendirdi. Düşük ovaryen rezerv (DOR) gurubu daha önce denenen IVF tedavi protokollerine düşük yanıt geliştirmek, 3 ve az oosit elde edilmesi, ya da düşük over rezerv testleri (AMH <1,5 ng/ml ya da antral folikül sayısı 5-7 nin altında olması) kriterlerini sağlayan hastalardan seçildi. (52) Açıklanamayan infertilite grubuna dâhil edilen hastalar HSG de tubal açıklığın net izlendiği, en az 2 semen analizinde sperm parametreleri DSÖ kriterlerine göre yeterli olan, 21-35 gün aralıklarla düzenli menstürasyon gören ve buna rağmen en az 1 yıllık süre ile korunmasız düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edemeyen ve belirli neden bulunamayan ve iki kez IUI denenmesinden olumlu sonuç alınamayan hastalardı.

İnfertil grubun siklusun 2-4 günlerinde alınan serum örneğinde FSH, LH, AMH, Estradiol, Prolaktin değerlerini inceledik. Serum İMA düzeyi albumin kobalt bağlanmatesti (75) ile jelli düz biyokimya tüplerine alınan kan örneklerinde ölçüldü.

Serum İMA ölçümü için 95 µl hasta serumu, 5 µl kobalt klorid ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sırasında kobalt klorid konsantrasyonu 0.58mmol/L olacak şekilde ayarlandı. İskemik durumlarda, kobaltın çok az bir kısmının albumine bağlandığı bilinmektedir (75).

Albumine bağlanmayan kobaltı belirlemek için inkübasyondan sonra ölçüm küvetine 25 µl ditiyotreitol (son konsantrasyonu 1.67 mmol/L) eklenerek karıştırıldı ve bu şekilde ditiyotreitolun, albumine bağlanmamış kobalt ile renkli kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan renkli kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrikolarak ölçüldü. 5-180 U/mL aralığında 5 noktalı kalibrasyon eğrisi çizildikten sonra absorbans değerleri bu kalibrasyon eğrisinde değerlendirildi.

1. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza dahil edilen bireyler 2023 yılında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum birimine başvuran 18-40 yaş arası sağlıklı fertil kadınlar, sağlıklı sebebi belirlenemeyen infertil kadınlar, sağlıklı düşük over rezervli infertil kadınlardır. Çalışmamızda hariç tutma kriterleri ise İskemi Modifiye Albumin (İMA) değerini olumsuz etkileyecek faktörler olan kontrolsüz diyabet, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, hipotiroidi, hipertiroidi, serebrovasküler hastalık, akut miyokard infarktüsü, albumin düzeyinde yükseklik veya düşüklük, polikistik over sendromu, VKİ'nin 18.5 altında ya da 24.9 üzerinde olması olarak belirlenmiştir.

2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Ç alışmada yer alan Yaş, VKI, FSH, LH, AMH, E2, PRL, İMA değerleri gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum- Maksimum) değerleri verildi.

Hastalık gruplarına göre yaş, VKI, gravida, parite, abort, İMA değerlerininkarşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

DOR ve Açıklanamayan İnfertil gruplamasına göre FSH, LH, AMH, E2, PRL değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen değişkenler için Hasta (DOR+Açıklanamayan İnfertil) ve Kontrol (Fertil) sınıflaması referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analiziyapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının
%95 güven aralıkları belirlendi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM

Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

3. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 04.08.2023 tarihli ve 192 nolu kararı ile etik onayını almıştır.Araştırma için toplanan hastalara ait tüm veriler sadece bilimsel araştırmamız için kullanılmış olup herhangi bir üçüncü şahıs ve ya kurumlar ile paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 30.17±5.01 yıl, VKI ortalaması 23.78±1.28 kg/m^2olduğu belirlenmiştir. Bireylerin FSH ortalaması 8.09±7.43, LH ortalaması 7.15±3.49, AMH ortalaması 2.16±1.76, E2 ortalaması 49.01±40.10, PRL ortalaması 16.13±4.65'tür. Bireylerin gravida medyan değeri 1.0, parite medyan değeri 1.0, abort medyan değeri 0.0'dır. Ayrıca ortalama IMA değerinin 0.89±0.16 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5).

	TÜM HASTALAR (n=180)
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)
Yaş (yıl)	30.9±4.38
VKI (kg/m^2)	23.78±1.28
***FSH (mIU/ml)**	8.09±7.43
***LH (mIU/ml)**	7.15±3.49
***AMH (pg/ml)**	2.16±1.76
***E2 (ng/ml)**	49.01±40.10
***PRL (µg/L)**	16.13±4.65
Gravida	1.0 (0-5)
Parite	1.0 (0-3)
Abort	0.0 (0-2)
İMA (Absu)	0.89±0.16

**Sadece hasta grubu bireyler*

Absu: Absorbans birimi

Tablo 5. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Gruplara göre yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0.110). Ayrıca gruplar arasında VKI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (2=0.825, p=0.662).

Gravida sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). DOR ve Açıklanamayan İnfertil grubunda gravida medyan değeri 0.0, fertil grubunda gravida medyan değerinin 2.0 olduğu saptanmıştır. Gravida sayıları bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Fertil-DOR, Fertil-Açıklanamayan İnfertil arasında anlamlıfark saptandı ($p<0.001$). DOR ve Açıklanamayan İnfertil grubunda parite medyan değeri 0.0, fertil grubunda parite medyan değerinin 2.0 olduğu belirlenmiştir. DOR grubunda parite 0-1 aralığında, Fertil grubunda 1-3 aralığında iken, Açıklanamayan İnfertil grubunda tüm bireylerin paritesi 0.0'dır. Parite sayısına göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Parite sayıları bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Fertil-DOR, Fertil-Açıklanamayan İnfertil arasında anlamlıfark saptandı ($p<0.001$).

Abortus sayısına göre, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bütün gruplarda medyan abort sayısı 0.0olarak bulunurken, DOR ve Fertil grubunda 0-2 aralığında, Açıklanamayan İnfertil grubunda 0-1 aralığındadır. Abort sayıları bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Fertil-DOR, Fertil Açıklanamayan İnfertil arasında anlamlıfark saptandı ($p=0.014$, $p=0.001$) (Tablo 6).

	DOR (n=45)	Açıklanamayan İnfertil (n=45)	Fertil (n=90)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	χ^2	p
Yaş (yıl)	31.89±4.85	30.33±3.56	30.38±4.25	χ^2=4.405	0.110
	33.0 (22-39)[a]	30.0 (23-37)[b]	30 (20-39)[b]		
VKI (kg/m^2)	23.59±1.11	23.69±0.94	23.92±1.49	χ^2=0.825	0.662
	23.9 (19.8-24.9)	23.9 (20.9-24.9)	23.8 (19.7-34.6)		
Gravida	0.24±0.57	0.07±0.25	2.08±0.91	χ^2=135.026	**<0.001**
	0.0 (0-2)[a]	0.0 (0-1)[a]	2.0 (1-5)[b]		
Parite	0.09±0.29	0.00±0.00	1.70±0.71	χ^2=149.060	**<0.001**
	0.0 (0-1)[a]	0.0 (0-0)[a]	2.0 (1-3)[b]		
Abort	0.16±0.42	0.07±0.25	0.38±0.53	χ^2=16.949	**<0.001**
	0.0 (0-2)[a]	0.0 (0-1)[a]	0.0 (0-2)[b]		

: Kruskal Wallis Testi, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Tablo 6. Gruplara Göre Bireylerin Yaş, VKI, Gravida, Parite, Abort Değerlerinin Karşılaştırılması

DOR grubundaki bireylerin FSH ortalaması 10.39±9.94, AçıklanamayanİnfertilgrubundayeralanbireylerinFSHortalamasıise 5.79±1.47 olduğu belirlendi. DOR ve Açıklanamayan İnfertil grupları arasında FSH değerleriaçısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0.001).

DOR grubundaki bireylerin LH ortalaması 6.26±3.47, Açıklanamayan İnfertil grubunda yer alan bireylerin LH ortalaması ise 8.03±3.31'tür. DOR veAçıklanamayan İnfertil grupları arasında LH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.005).

Ayrıca DOR ve Açıklanamayan İnfertil grupları arasında AMH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0.001). Açıklanamayan İnfertil grubundaki bireylerin AMH değeri ortalaması DOR grubuna göre daha yüksektir. DOR grubundaki bireylerin PRL ortalaması 14.90±4.88, Açıklanamayan İnfertil grubunda yer alan bireylerin PRL ortalaması ise 17.36±4.09 olduğu belirlenmiştir. DOR ve Açıklanamayan İnfertil grupları arasında PRL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.016). DOR ve Açıklanamayan İnfertil gruplarıarasında E2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 7).

	DOR (n=45)		**Açıklanamayan İnfertil (n=45)**		**Test istatistiği**	
	Ort±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS**	**Medyan (Min-Max)**	**z**	**p**
FSH (mIU/ml)	10.39±9.94	7.09 (0.30-54.08)	5.79±1.47	5.79 (2.48-9.14)	z=3.716	**<0.001**
LH (mIU/ml)	6.26±3.47	5.55 (0.10-17.15)	8.03±3.31	7.48 (2.72-18.72)	z=2.784	**0.005**
AMH (ng/ml)	0.67±0.45	0.69 (0.001-1.46)	3.65±1.24	3.48 (1.86-8.22)	z=8.171	**<0.001**
E2 (pg/ml)	47.74±39.29	40.66 (5.0-227.2)	50.27±41.30	41.81 (15.99-271.7)	z=0.698	0.485
PRL (µg/L)	14.90±4.88	15.20 (4.96-23.00)	17.36±4.09	17.90 (8.60-23.10)	z=2.417	**0.016**

z:Mann Whitney U Testi

Tablo 7. DOR ve Açıklanamayan İnfertil Gruplamasına Göre Bireylerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

DOR grubundaki bireylerin İMA ortalaması 0.96±0.06, Açıklanamayan İnfertil grubunda yer alan bireylerin İMA ortalaması 0.91±0.09, Fertil grubundaki bireylerin İMA ortalaması 0.87±0.20'dir. Gruplara göre İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.004).

İMA değerleri bakımından grupların ikili karşılaştırmasında Fertil-DOR, Açıklanamayan İnfertil DOR arasında anlamlı fark saptandı (p=0.006,p=0.015) (Tablo 8).

	DOR (n=45)	**Açıklanamayan İnfertil (n=45)**	**Fertil (n=90)**	**Test istatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	χ^2	**p**
İMA(Absu)	0.96±0.06	0.91±0.09	0.87±0.20	χ^2=11.114	**0.004**
	0.96 (0.72-1.05)[a]	0.93 (0.52-1.03)[b]	0.93 (0.002-1.07)[b]		

: Kruskal Wallis Testi, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Tablo 8. Gruplara Göre Bireylerin İMA Değerinin Karşılaştırılması

DOR grubundaki bireylerin İMA ortalaması 0.96±0.06, Fertil grubunda yer alan bireylerin İMA ortalaması ise 0.87±0.20 olduğu belirlenmiştir. DOR ve Fertil grupları arasında İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.003).

	DOR (n=45)		**Fertil (n=90)**		**Test istatistiği**	
	Ort±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS**	**Medyan (Min-Max)**	**z**	**p**
İMA (Absu)	0.96±0.06	0.96 (0.72-1.05)	0.87±0.20	0.93 (0.002-1.07)	z=2.936	**0.003**

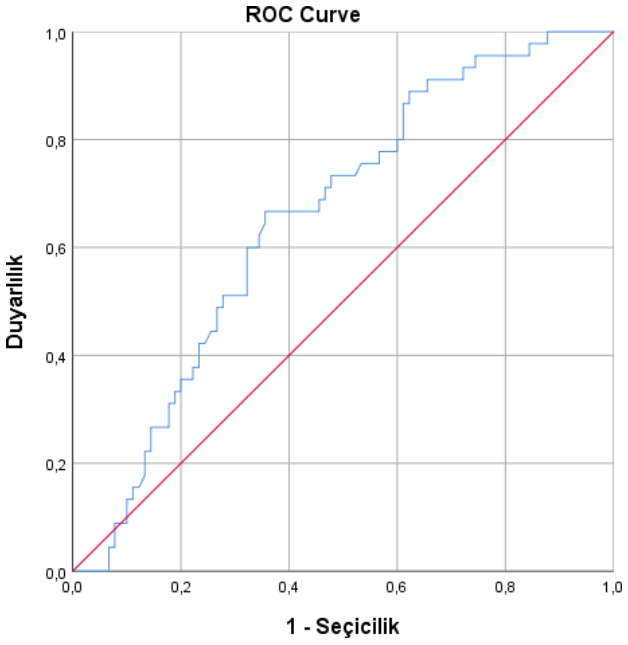
z:Mann Whitney U Testi

Tablo 9. DOR ve Açıklanamayan İnfertil Gruplamasına Göre Bireylerin İMA Değerlerinin Karşılaştırılması

DOR-Fertil gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda İMA eğri altında kalan alanın (AUC=0.655) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.003). DOR-Fertil sınıflaması referans alınarak yapılan İMA değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 0.953 olarak tespit edilmiştir. İMA için duyarlılık %66.70, seçicilik %64.40 olarak hesaplanmıştır (Tablo 10).

Değişkenler	**AUC ± Standart Hata**	**%95 Güven Aralığı**	**Kesim Noktası**	**p**	**Duyarlılık (%)**	**Seçicilik (%)**
İMA (Absu)	0.655±0.048	0.562-0.748	0.953	**0.003**	66.70	64.40

Tablo 10. İMA Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar



Şekil 1. İMA değişkenine ait ROC eğrisi

DOR grubundaki bireylerin İMA (Absu) ortalaması 0.96±0.06, Açıklanamayan İnfertil grubunda yer alan bireylerin İMA (Absu) ortalaması ise 0.91±0.09 olduğu belirlenmiştir. DOR ve Açıklanamayan İnfertil grupları arasında İMA (Absu) değerleri

açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=3.058, p=0.002).(Tablo 11)

	DOR (n=45)		Açıklanamayan İnfertil (n=45)		Test istatistiği	
	Ort±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS**	**Medyan (Min-Max)**	**z**	**p**
İMA (Absu)	0.96±0.06	0.96 (0.72-1.05)	0.91±0.09	0.93 (0.52-1.03)	z=3.058	**0.002**

z:Mann Whitney U Testi

Tablo 11. DOR ve Açıklanamayan İnfertil Gruplamasına Göre Bireylerin İMA(Absu) Değerlerinin Karşılaştırılması

DOR-Açıklanamayan İnfertil gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda İMA (Absu) eğri altında kalan alanın (AUC=0.687) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.002). DOR-Açıklanamayan İnfertil sınıflaması referans alınarak yapılan İMA (Absu) değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 0.954olarak tespit edilmiştir. İMA (Absu) için duyarlılık %64.40, seçicilik %73.30 olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).

Değişkenler	**AUC ± StandartHata**	**%95 Güven Aralığı**	**Kesim Noktası**	**p**	**Duyarlılık(%)**	**Seçicilik(%)**
İMA (Absu)	0.687±0.056	0.577-0.797	0.954	**0.002**	64.40	73.30

Tablo 12. İMA (Absu) Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

5. TARTIŞMA

Jinekolojik hastalıklarda İMA nın marker olarak kullanılmasına yakın tarihte başlanılmış olup Shundo ve arkadaşlarının 2017 yılında 47 kadınla yaptıkları çalışmada düzeltilmiş-IMA ve MDA düzeylerinin primer dismenoreli hastalarda arttığı görüldü. Ayrıca serum İMA seviyeleri ile ağrının şiddeti ilişkili bulundu (76).

Overin kan akımının bozulduğu torsiyon durumu organın perfüzyonunun bozulmasıyla iskeminin en belirgin olduğu durumlardan biridir. Güven¨ ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları akut pelvik ağrıyla başvuran 34 kadın (20over torsiyonu olgusu 14 olguda over torsiyonu yok) ve 40 kontrol grubu kadın ileyapılan çalışmada over torsiyonu olan kadınlarda serum IMA düzeylerinin yüksek izlendiği , properatif tanıda marker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (77).

Gök ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları 35 adneksiyal kıtlesi olan endometriyozıs hastası ve endometriozisi olmayan 35 laparoskopik tüp ligasyonu yapılan kadının kontrol grubu olduğu çalışmada çalışma ve kontrol gruplarının medyanserum İMA düzeyleri sırasıyla 0,35 ve 0,33 abs/u idi (p = 0,553). Periton sıvısı IMA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla 0,52'ye karşı 0,44 abs/u; p = 0,044). Semptomatolojiye bakıldığında dismenoreli endometriozis vakalarında periton sıvısı IMA düzeyleri dismenoresi olmayan vakalara göre çok daha yüksekti (p = 0,018) (78).

Özdemir ve arkadaşları (79) tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda İMA düzeylerini değerlendirmek için 43 tane 2 veya daha fazla abortus hikayesi olan kadından ve 42 tane sağlıklı gebe kadından, gebeliklerinin ilk trimesterinde kan almışlar. Sonuç olarak tekrarlayan erken gebelik kaybı olan grupta maternal serum İMA değerleri anlamlı derecede yüksek çıkmış. Bu bulgularla, anormal plasental gelişimle ilişkili olan anormal derecede yüksek bir hipoksik intrauterin ortamın erken gebelik düşüklerine katkıda bulunabileceğini belirtmişler.

İnfertilitede İMA ile yapılan çalışmalarda PCOS hastalarında yoğunlaşmıştır. Bazı çalışmalar PCOS ve İMA seviyesinin ilişkili olmadığı sonucuna ulaşmıştır.

Çakır ve arkadaşlarının 2011 yılında 52 PCOS hastası ve 36 yaş ve VKİ uyumlu kontrol grubuyla yaptığı çalışmada İMA PCOS hastalarında daha yüksekti. Ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (80).

Benzer hasta sayılarıyla yapılan başka bir çalışmada ise İMA seviyesinin VKİ değişkeninden ve PCOS hastalığından etkilenmediği belirtilmiştir. Öztürk ve arkadaşlarının 2016 yılında 53 PCOS ve 40 PCOS olmayan kadınla yaptığı çalışmadada PCOS lu kadınlar ile kontroller arasında veya normal ve fazla kilolu alt gruplar arasında İMA açısından anlamlı bir fark yoktu (81).

Başka çalışmalarda ise İMA seviyesinin PCOS hastalarında yüksek izlendiği ortayakonulmuştur.

Çağlar ve arkadaşları (82) yaptıkları çalışmada PCOSlu hastalarda İMA seviyesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu yüksekliğin PCOSlu hastalardaki kronik hipoksi ve oksidatif stres sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Kösem ve arkadaşlarının 2018 yılında 15-21 yaş arasındaki 41 PCOS tanısı alan obez olmayan ergen ve genç kız ile BMI uyumlu 41 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ise serum IMA düzeyleri PCOS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti (83).

İnal ve arkadaşlarının 2018 yılında toplam 120 kadın PCOS olmayan 60 kadın VKİ 25 in altında 30 kişi ve üzerinde 30 kişi ; PCOS tanılı 60 kadın da VKİ 25 in altında 30 kişi ve üzerinde 30 kişi olarak guruplandırılarak yapılan çalışmada hem zayıf hem de aşırı kilolu gruplarda PCOS grubunda serum IMA seviyelerinde PCOS olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p 0,05) (84).

Beyazıt ve arkadaşlarının 2016 yılında 46 PCOS hastası, 30 açıklanamayan infertil hasta ve kontrol grubu olarak 31 kişiden oluşan VKİ uyumlu grupla yaptığı çalışmada infertil PKOS lu hastalarda serum IMA seviyeleri, açıklanamayan infertilitesi olan hastalar ve kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti (p = 0,003) (85).

PCOS hastalarının kıyaslandığı bir çalışmada İMA nın seviyesini hastalığın klinik derecesiyle ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur. Güven ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı VKİ ve yaş açısından eşleştirilmiş PKOS'lu 41 hasta ve PCOS olmayan

41 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada İMA konsantrasyonları Ferriman-Gallwey skoruile koreleydi (86).

İnfertiliteyle oksidatif stresin ilişkisini ortaya koyan Işık ve ark. yapmış olduğu çalışmada prematür over yetmezliği olan kadınlar ile sağlıklı kadınların tiyol disülfid homeostazını karşılaştırmış, prematür ovaryan yetmezliği olan kadınlarda anlamlı olarak artmış disülfid düzeyi,index1,index2 oranları ve azalmış tiyol düzeylerini gördüklerinde oksidatatif stresin prematür over yetmezliğinde bir neden olabileceğinisavunmuşlardır (87).

IVF tedavisi alan hastalarla serum İMA düzeyi bakılan çalışmalar da mevcuttur.

Beyazıt ve arkadaşlarının 2016 yılında IVF başarısızlığı olan 30 hasta, başarılı IVF döngüsüne sahip 27 hasta ve 34 kişinin doğurgan kontrol grubunun dahil ederek yaptıkları çalışmada İMA, IVF başarısını belirlemek için yeterli duyarlılık veya özgüllüğü sağlamadı (p = 0,106) (88).

Düzgüner ve arkadaşlarının 2014 yılında ICSI-embriyo transfer sikluslarına tabi tutulan 30 PCOS vakası ve kontrol grubu olarak erkek faktörlü kısırlığın normogonadotropik 30 kadın partneriyle yapılan çalışmada foliküler sıvı İMA seviyeleriiki grupta benzer iken embriyo kalıtesi ile foliküler İMA arasındaki anlamlı pozitif korelasyon bulunması infertilitede artan oksidatif stresin rolünü gösterebilir (89).

Düzgüner ve arkadaşlarının IVF sikluslarına giren Rotterdam kriterleriyle tanı konulmuş 30 PCOS vakası ve kontrol grubu yaş uyumlu normoovulatuar, normogonadotropik 30 kadın IVF vakasıyla yaptığı çalışmada elde edilen verilere görefoliküler sıvı IMA'sı, oosit ve embriyonun kalitesini tahmin etmede iyi bir belirleyici gibi görünmektedir (90).

Özdemir ve ark IVF tedavisine giden hastalarda tiyol disülfid homeostazı ve İMA düzeylerini incelediği araştırmada hastalar infertilite etyolojisine göre DOR, açıklanamayan infertil ve erkek faktörü olarak gruplandırılmış. Gruplar arasında albümin düzeylerine bakıldığında DOR grubunda albümin düzeylerinde diğer gruplara göre sayısal üstünlük saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda da DOR grubunda İMA seviyelerinde açıklanamayan infertil gruba göre ve kontrol grubuna anlamlı olarak göredaha yüksek bulundu ($p<0.004$).

İMA görece yeni bir marker olduğundan kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmekte. Bizim çalışmamızda infertilitede kullanımıyla ilgili DOR, açıklanamayan infertil ve fertil grubun kıyaslandığı ilk çalışma olmasıyla öne çıkıyor. Çalışmamızda İMA nın etkilenebileceği düşüncesiyle VKİ değerlerini 18-24.9 aralığında homojen tutarak daha iyi sonuçlar almayı hedefledik. Ayrıca hastalardan alınan detaylı anamnezlerle İMA düzeyini etkileyebileceğini düşündüğümüz kontrolsüz diyabet, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, hipotiroidi, hipertiroidi, serebrovasküler hastalık, akut miyokard infarktüsü, hipoalbumınemi ve hiperalbumınemi gibi klik tabloları da çalışmamızda dışladık. Polikistik over sendromunun literatürde de sıkça İMA ile ilişkisi ortaya konduğundan bu hastaları infertil gruba almadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hastanenin bulunduğu bölge itibariyle farklı ırktan insanlara hizmet sunmaktadır. Çalışmamızda İMA'nın ırk farklılığından etkilenebileceği üzerine herhangi bir çalışma, alt gruplandırma yapmadık.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda fertilite ve İMA arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. 90 fertil, 45DOR ve 45 açıklanmayan infertil hastayı dahil ederek toplam 180 kişiyle tek merkezli prospektif bir çalışma yaptık.Çalışmamızda DOR grubu ile fertil grup arasında ve açıklanamayan infertilite grubu ile fertil grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk. ($p<0.004$). DOR grubu ile fertil gurup kıyaslandığında serum İMA düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu. ($p<0.003$). DOR/Fertil kıyaslaması ile İMA için elde edilen cut-off değer 0.953 olarak hesaplandı. DOR grubu ile açıklanamayan infertil grup kıyaslandığında anlamlı fark görüldü ($p=0.002$). DOR/ Açıklanamayan infertil kıyaslamasında cut-off değer 0.954 olarak bulundu. Fertil kadınların serum İMA değeriDOR ve açıklanamayan infertil gruba göre daha düşük seviyede izlendi.

Bu çalışmayla bulduğumuz sonuçlarda oksidatif stresin hücresel düzeydeki etkileriyle fertilite üzerinde olumsuz sonuçlara neden olduğu görüşünü, DOR grubundaserum İMA düzeylerinin yüksek olması oksidatif stresin düşük over rezervine sebep olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril. 2009 Nov;92(5):1520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828144.
2. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012. Epub 2018 Mar 16.PMID: 29555319.
3. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications PMID: 34336009
4. Gomel V, Urman B, Yarali H. Investigation of the infertile couple. In: Aksel S , Beksac S, editors.Reproductive Endocrinology and Infertility Medical Network, Ankara, 1993.p.143-55.
5. The Practice Committee of the America Society for Reproductive Medicine. Optimalevaluation of the infertil female. Fertil Steril 2004; 82: 196-72.
6. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2013 Jul 16;11:66. doi: 10.1186/1477-7827-11-66. PMID: 23870423; PMCID: PMC3717046.
7. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Allison KC, Sarwer DB, Diamond MP, Schlaff WD, Casson PR, Christman GM, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Zhang H, Eisenberg E, Coutifaris C, Dokras A. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jul;101(7):2658-66. doi: 10.1210/jc.2016-1659. Epub 2016 May 12. PMID: 27172435; PMCID: PMC4929837.
8. Glover D.T, Barratt L.R.C (1999). Male Fertility and Infertility Cambridge Uviversity Press1.published
9. Orhan E., (2008), 'Erkek İnfertilitesi', Temel Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, 1. Baskı,Çeviri Editörü, Nedim Çiçek, Palme Yayıncılık, Ankara, 109148.
10. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Vogiatzi P, Zini A, Arafa M, Agarwal A. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. Life (Basel). 2021 Dec 9;11(12):1368. doi: 10.3390/life11121368. PMID: 34947899; PMCID: PMC8706130.
11. Kruger, TF., Menkveld, R., Stander, FS., Lombard, CJ., Van der Merwe, JP., van Zyl, JA., et al., (1986), "Sperm morphological features as a prognostic factor in in vitro fertilization", *Fertil Steril*, 46, 1118-23.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 Mar;103(3):e18-25.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25597249.

13. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
14. Bayer SR, Alper MM, Penzias AŞ. *Kısırlık el kitabı.* 2. baskı Boston: Informa Healthcare; 2007. sayfa 1–259.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address:asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril. 2021 Nov;116(5):1255-1265. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.038. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34607703.
16. Smith, S., Pfeifer, SM., Collins, JA., (2003), "Diagnosis and management of femaleinfertility", JAMA, 290(13), 1767-70.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practiceand Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589.Fertil Steril. 2014 Mar;101(3):633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032. PMID: 24559617.
18. Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, Andersen AN. Embryo quality and developmental potential is compromised by age. Acta Obstet GynecolScand. 2001 Feb;80(2):169-74. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.080002169.x. PMID: 11167214.
19. Hickey M, Balen A. Ergenlikte adet bozuklukları: soruşturma ve yönetim . *Hum Reprod Güncellemesi* 2003; 9 :493–504.
20. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):952-7. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70331-5. PMID: 10521760.
21. G. M. Honoré, A. E. C. Holden, and R. S. Schenken, "Pathophysiology and management ofproximal tubal blockage," *Fertility and Sterility*, vol. 71, no. 5. Fertil Steril, pp. 785–795, May 1999. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00014-X.
22. Ozan, YD., (2013), "Watson'ın İnsan Bakım Kuramına Temellendirilmiş Hemşirelik Bakımının İnfertilite Tedavisi Gören Kadınların, Anksiyete, Baş Etme Ve İnfertilite Etkilenme Durumlarına Etkisi", Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
23. Eimers, JM., Te Velde, ER., Gerritse, R., Van Kooy, RJ., Kremer, J., Habbema, JD., (1994), "The validity of the postcoital test for estimating the probability of conceiving", *Am J ObstetGynecol*, 171, 65-70.
24. Hatasaka H. New perspectives for unexplained infertility. Clin Obstet Gynecol. 2011 Dec;54(4):727-33. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182353e54. PMID: 22031262.
25. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S. et al. Kısırlık ve doğurganlık bakımına ilişkin uluslararası sözlük, 2017 . Uğultu Çoğaltma 2017; 32 (09) 1786-1801

26. Mol BW, Hart RJ. Unexplained Infertility. Semin Reprod Med. 2020 Jan;38(1):1-2. doi: 10.1055/s-0040-1721425. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232985.

27. Preutthıpan, S., Linasmita, V., (2003), "A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in detection of intrauterine pathology in patientswith infertility", *J Obstet Gynaecol Res*, 29, 33-37.
28. Burney RO, Giudice LC. Endometriozisin patogenezi ve patofizyolojisi. *Fertil Steril.* 2012;98 :511–519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
29. ASRM. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi Endometriozis ve kısırlık: birkomite görüşü. *Fertil Steril.* 2012; 98 :591–598. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031.
30. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jun;96(6):659-667.doi: 10.1111/aogs.13082. Epub 2017 Jan 30. PMID: 27998009.
31. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet. 2010 Aug;27(8):441-7. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1. Epub 2010 Jun 25. PMID:20574791; PMCID: PMC2941592.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 2018 Jun;131(6):e157-e171. doi: 10.1097/AOG.0000000000002656. Erratum in:Obstet Gynecol. 2020 Sep;136(3):638. PMID: 29794677.
33. Jayasena, C., Franks, S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *NatRev Endocrinol* 10, 624–636 (2014). https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.102
34. Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Ceska Gynekol. 2015 Aug;80(4):279-89. PMID: 26265416.
35. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS consensus workshop group. (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome (PKOS). Hum Reprod; 19: 41-7.
36. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Polikistik over sendromu dahil olmak üzere temel infertilite . Med Clin Kuzey Am 2008; 92 (05) 1163-1192 , xi
37. Teede HJ, Misso ML, Costello MF. , et al. Norman RJ on behalf of the International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2018; In press
38. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to theLatest International Guidelines. Semin Reprod Med. 2018 Jan;36(1):5-12. doi: 10.1055/s-0038-1668085. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30189445.
39. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. Obstet Gynecol Surv. 1989 Jun;44(6):430-40. doi: 10.1097/00006254-198906000-00004. PMID: 2660037.

40. MF Kıncı, B. Kasap ve AA Sivaslıoğlu, "Ischemia-mod-ified albumin in gyneecology," Biomarkers in Medicine, cilt. 15, hayır. 6, s. 455– 462, 2021
41. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril. 2008 Sep;90(3):486-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.006. PMID: 18847603.
42. Jaffe SB, Jewelewicz R. The basic infertility investigation. Fertil Steril. 1991Oct;56(4):599-613. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54587-7. PMID: 1915935.
43. Wolman, I. (2014). Infertility and Assisted Reproductive Technology . Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover, Rs. 2659 on www. flipkart. com, ISBN-139788184736106, ISBN-10818473610X.
44. Pfeifer, S., Butts, S., Fossum, G., Gracia, C., La Barbera, A., Mersereau, J., ... & Rebar, R. (2017). Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertility and Sterility, 107(1), 52-58.
45. Committee on Gynecologic Practice. (2015). Committee opinion no. 618: Ovarianreserve testing. Obstetrics and gynecology, 125(1), 268.
46. Nelson, S. M. (2013). Biomarkers of ovarian response: current and future applications.Fertility and sterility, 99(4), 963-969.
47. Toner, J. P., & Seifer, D. B. (2013). Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertility and sterility, 99(7), 1825- 1830.
48. Ferraretti, A., La Marca, A., Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L., & ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. (2011). ESHRE consensus on the definition of 'poor response'to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human reproduction, 26(7), 1616-1624.
49. Visser, D. A. L. C. D. J. (2006). Role of anti-Müllerian hormone in follicle recruitment and maturation. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 35(5P2), 30-34.
50. Broekmans, F. J., Kwee, J., Hendriks, D. J., Mol, B. W., & Lambalk, C. B. (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Human reproduction update, 12(6), 685-718.
51. Shrestha, S. M., Costello, M. F., Sjoblom, P., McNally, G., Bennett, M., Steigrad, S. J., & Hughes, G. J. (2006). Power Doppler ultrasound assessment of follicular vascularity in the early follicular phase and its relationship with outcome of in vitro fertilization. Journal of assisted reproduction and genetics, 23(4), 161-169
52. Domingues, T. S., Rocha, A. M., & Serafini, P. C. (2010). Tests for ovarian reserve: reliability and utility. Current opinion in obstetrics and gynecology, 22(4), 271-276.
53. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Allison KC, Sarwer DB, Diamond MP, Schlaff WD, Casson PR, Christman GM, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Zhang H, Eisenberg E, Coutifaris C, Dokras A. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jul;101(7):2658-66. doi: 10.1210/jc.2016-1659. Epub 2016 May 12. PMID: 27172435; PMCID: PMC4929837.
54. Mitwally MFM, Casper RF. Aromataz İnhibisyonu Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Yeni Bir Yumurtlama İndüksiyon Yöntemi . *Reprod Technol* (2000) 10 :244–7
55. Chen D, Shen X, Fu Y, Ding C, Zhong Y, Zhou C. Pregnancy Outcomes Following Letrozole Use in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-

analysis. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020 Aug;80(8):820-833. doi: 10.1055/a-1202-2059.Epub 2020 Aug 14. PMID: 32817989; PMCID: PMC7428376.
56. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Alvero R, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in thepolycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):119-29. doi:
57. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer ofan eight-cell embryo. Nature. 1983 Oct
58. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. Obstet Gynecol Surv. 1989May;44(5):314-6. doi: 10.1097/00006254-198905000-00006. PMID: 2498794.
59. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, Kolibianakis EM. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol inpatients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):683-9. doi: 10.1093/humrep/dep436. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20008886.
60. Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 7;2015(7):CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3. PMID: 26148507; PMCID:PMC6461197.
61. Johnson AM. Amino Acids, Peptides, and Proteins, In: Burtis CA (ed.) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. USA, Elsevier Inc 2006; 533-96.
62. Lu J, Stewart AJ, Sadler PJ, Pinheiro TJ, Blindauer CA. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. Biochem Soc Trans Dec 2008; 36(Pt 6): 1317-21.
63. Sadler PJ, Tucker A, Viles JH. Involvement of a lysine residue in the N-terminal Ni^{2+} and Cu^{2+} binding site of serum albumins. Comparison with Co^{2+}, Cd^{2+} and Al^{3+}. Eur J Biochem 1994 15; 220(1): 193-200.
64. bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co^{2+} and Ni^{2+} binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of anew assay for myocardial ischemia. Eur J Biochem 2001; 268(1): 42-7.
65. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. Heart 2006; 92(1): 113-4.
66. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. J Biol Chem 1988; 263: 1353-7.
67. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 1102-6.
68. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. Radiation Research 2006; 145: 523-31.
69. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Biochem J 1986; 236: 397-400.
70. Mothes E, Faller P. Evidence that the principal CoII-binding site in human serum albumin is not at the N-terminus: implication on the albumin cobalt binding test for detecting myocardial ischemia. Biochemistry Feb 2007; 27; 46(8): 2267-74.

71. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P ve ark. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001; 47(3): 464-70.
72. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, ve ark. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clin Chem 2003; 49(4): 581-5.
73. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. Clin Chim Acta 2005; 362(1-2):155-60. Epub 2005 Jul 12.
74. Güven S, Alver A, Mentese A, İlhan FC, Çalapoglu M, Unsal MA. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88(4): 479-82.
75. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med 2000; 19(4): 311-5.
76. Shundo H, Karaca I, Sevinc L et al. Role of ischemia and oxidative stress in primarydysmenorrhea pathogenesis. Sakarya Med. J. 7(4), 205–210 (2017).
77. Guven S, Kart C, Guvendağ Güven ES, Çetin EC, Menteşe A. Is the measurement of serum ischemia-modified albumin the best test to diagnose ovarian torsion? Gynecol. Obstet. Invest.79(4), 269–275 (2015)
78. Gok K, Tasci Y, Caglar G, Dilbaz B, Demirtas S, Ozdemir S. Serum and peritoneal fluid levels of ischemia modified albumin in endometriosis. Fertil. Steril. 102(3), e277–e278 (2014).
79. Özdemir S, Kıyıcı A, Balci O, Göktepe H, Çiçekler H, Çelik Ç. Assessment of ischemia-modified albumin level in patients with recurrent pregnancy loss during the first trimester. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 155(2):209-12. Epub 2010 Dec 23
80. Cakir E, Ozbek M, Ozkaya E et al. Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. J. Endocrinol. Invest. 34(7), e178–e182 (2011).
81. Duzguner INB, Tascı Y, Caglar GS et al. Follicular fluid total antioxidant capacity and ischemia modified albumin levels in polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril. 102(1 Suppl.3), e278 (2014).
82. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance.Fertil Steril 2011; 95(1): 310-3.
83. Kosem A, Tokmak A, Bodur S ¨ et al. Association of oxidative stress marker ischemia modified albumin and polycystic ovary syndrome in adolescent and young girls. TurkishJournal of Biochemistry 44(2), 161–169 (2018).
84. Inal ZO, Erdem S, Gederet Y, Duran C, Kucukaydın Z. The impact of serum adropin and ischemia modified albumin levels based on ¨ BMI in PCOS. Endokrynologia Polska 69(2),135–141 (2018).
85. Beyazıt F, Balcı O, Adam M, ˙Inal H, Bardakcı. Serum ischemia modified albumin levels in infertile couples underwent in vitro fertilization. Gynecol. Obstet. Reprod. Med. 21(1), 14–17 (2015).
86. Guven S, Karahan CS, Bayram C, Ucar U, Ozeren M. Elevated concentrations of serumischaemia-modified albumin in PCOS, a novel ¨ ischaemia marker of coronary artery disease. Reproductive BioMedicine Online 19(4), 493–500 (2009)

87. Isik H, Sahbaz A, Timur H, Aynioglu O, Mert SA, Balık AR, et al. The use of thiol/disulfide as a novel marker in premature ovarian failure. Gynecologic and obstetric investigation. 2017;82(2):113-8.
88. Beyazıt F, Yılmaz N, Balcı O, Adam M, Yaman ST. Evaluation of oxidative stress in women with polycystic ovarian syndrome as represented by serum ischemia modified albumin and its correlation with testosterone and insulin resistance. Int. Med. 55(17), 2359–2364 (2016).
89. Duzguner INB, Tascı, Y, Caglar GS et al. Follicular fluid total antioxidant capacity and ischemia modified albumin levels in polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 102(3Suppl. 1), e278 (2014).
90. Duzguner INB, Tascı Y, Caglar GS, Dilbaz B, Kaplanoglu I, Demirtas ¸ S. The ımpact of follicular fluid ıschemia-modified albumin levels on ICSI outcomes ın PCOS patients. J. Preg. Reprod. 1(1), 1–1 (2017).
91. Ozdemir AZ, Karlı P, Neşelı oğlu S. Does thiol/disulfide homeostasis affect the number of metaphase 2 oocyte in the treatment of in vitro fertilization? Future Science OA. 2020;6(2):FSO452.