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

FOLİKÜLER YANIT ORANI (FORT) VE FOLİKÜL-OOSİT İNDEKSİ (FOI)' NİN DÜŞÜK OVER REZERVLİ İNFERTİL KADINLARDA İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISINI ÖNGÖRME ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Buse Özkurt Kazdal

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2024

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

FOLİKÜLER YANIT ORANI (FORT) VE FOLİKÜL-OOSİT İNDEKSİ (FOI)' NİN DÜŞÜK OVER REZERVLİ İNFERTİL KADINLARDA İN VİTRO FERTİLİZASYON BAŞARISINI ÖNGÖRME ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Buse Özkurt Kazdal

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah İlhan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2024

TEŞEKKÜR

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

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

Asistanlık sürecinde her zaman yanımızda olan, uzmanlık eğitimimiz için yoğun çaba sarf eden, bilgi ve tecrübeleriyle bize destek olan Eğitim şefi sayın Doç. Dr. Nil ATAKUL'a,

Cerrahi yeteneği, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan idari şefimiz sayın Op. Dr. Mehmet Murat ÇAKIR 'a,

Eğitim sürem boyunca desteklerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli Prof. Dr. Ahmet Birtan Boran, Doç. Dr. Fehmi Ünal, Doç. Dr. Işık Kaban, Doç. Dr. Emre Sinan Güngör, Doç. Dr. Berna Şermin Kılıç, Op. Dr. Doruk Cevdi Katlan, Op. Dr. Selma Atiye Kolcu, Op. Dr. Şener Yalçınkaya, Op. Dr. Nebahat Uzunay, Op. Dr. Aysun Fırat, Op. Dr. Ayşegül Yıldırım, Op. Dr. Elif Yıldız, Op. Dr. Tural Ismayılov, Op. Dr. Ayça Kubat Küçükyurt'a,

Bu zorlu eğitim sürecinde birlikte mücadele ettiğim ve çok sevdiğim eşkıdemlerim Dr. Melisa Çetin Doğan, Dr. Emine Gül Yaka, Dr. Ebru Güner, Dr. Ayşenur Işık Aydın, Dr. Burcu Tekirgöl, Dr. Cansel Tanrıkulu' na; birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımı varlığıyla anlamlandıran, ışığıyla bana her daim destek olan, hayat mücadelesinde en büyük destekçim sevgili eşim Muammer KAZDAL'a

Beni yetiştirirken kendinden feda eden, bulunduğum yerde aslan payına sahip olan annem Hatice ÖZKURT'a ve babam Oktay ÖZKURT'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Buse Özkurt Kazdal

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
KISALTMALAR vii
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIMLAR 3
2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ 4
2.2.1. DEĞERLENDİRME ZAMANI 4
2.2.2.ANAMNEZ 4
2.2.3.FİZİK MUAYENE 4
2.2.4.TANI TESTLERİ 5
2.3. DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM 10
2.4. FOLİKÜL OOSİT İNDEKSİ (FOI) VE FOLİKÜLER YANIT ORANI (FORT) INDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 12
FOLİKÜLER YANIT ORANI (FORT) 12
FOLİKÜL OOSİT İNDEKSİ (FOI) 12
3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ 13
3.1. INTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI) 13
3.2. IN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) 13
3.2.1. KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON PROTOKOLLERİ 13
4.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI 16
4.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 16
4.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ 16
4.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 17
4.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI 17
4.6. VERİLERİN ANALİZİ 18
4.7. ETİK KURUL İZNİ 18
4. BULGULAR 19

5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇLAR 32
7. KAYNAKLAR 34

KISALTMALAR

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

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

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

AFC: Antral Folikül Sayısı

AMH: Anti Müllerian Hormon

FORT: Foliküler output rate (Foliküler yanıt oranı)

FOİ: Follicule to oocyte ratio (oosit/folikül indeksi)

DOR: Düşük Over Rezervi

FSH: Folikül Stimülan Hormon

LH: Lüteinizan Hormon

E2: Östradiol

P4: Progesteron

PRL: Prolaktin

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ET: Embriyo Transferi

FET: Donmuş Embriyo Transferi

GnRH: Gonadotropin- Releasing Hormon

GV: Germinal Vezikül

hCG: İnsan Koryonik Gonadotropin

HSG: Histerosalpingografi

ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

OPU: Oosit Pick- Up (Oosit Toplanması)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

TESE: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

AI: Aromataz İnhibitörü

CC: Klomifen Sitrat

CCCT: Klomifen Sitrat Challange Test

CC- OS: Klomifen Sitrat ile Ovaryan Stimülasyon

ML: Mililitre

MM: Milimetre

MG: Miligram

CM: Santimetre

NG: Nanogram

L: Litre

DL: Desilitre

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Bireylerin Demografik Özellikleri 19
Tablo 2: Bireylerin Laboratuvar Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler 20
Tablo 3: Gebelik Sonucuna Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması 20
Tablo 4: Gebelik Sonucuna göre Kıyaslama 21
Tablo 5: FORT ve FOI Sınıflaması Dağılımı 21
Tablo 6: FORT İndeks Sınıflamasına Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması 23
Tablo 7: FORT İndeks Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 25
Tablo 8: FORT İndeks Sınıflamasına Göre Gebelik Sonucu Karşılaştırılması 26
Tablo 9: FOI İndeksi Sınıflamasına Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması 26
Tablo 10: FOI İndeks Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 27
Tablo 11: FOI İndeks Sınıflamasına Göre Gebelik Sonucu Karşılaştırılması 28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: FORT ve FOI Sınıflaması Dağılımı.....22

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, düşük over rezervi (DOR) tanısı ile İn vitro fertilizasyon- intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (IVF-ICSI) yapılan hastalarda Foliküler yanıt oranı (FORT) ve Folikül-oosit indeksi (FOİ)' nin IVF başarısını öngörme etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01 Ocak 2020- 31 Mayıs 2024 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği IVF Bölümü'nde DOR nedeniyle, IVF-ICSI ve embriyo transferi yapılan 300 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilerek, gerçekleştirildi. Oosit gelişmeyen, siklus iptali olan kadınlar, eşlik eden male faktör, tubal faktör ya da açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF- ET yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların yaş, vücut kitle indeksi (BMİ), gravida, parite, abortus sayısı, bazal hormon profilleri ve antral folikül sayısı (AFS), uygulanan toplam gonadotropin dozu, OPU ile toplanan toplam oosit sayısı ve M2 kalitesindeki oosit sayısı, biyokimyasal gebelik sonuçları kaydedildi. Ovulasyon tetikleme (hCG uygulama) günündeki pre-ovulatuar folikül sayısı (PFS), antral folikül sayısına (AFS) oranlanarak FORT indeksi hesaplandı. FORT indekslerine göre düşük (<%33), orta (%33-%67) ve yüksek (>%67) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrollü ovaryen stimülasyon (KOS) tedavisi başlangıcındaki AFS ve KOS tedavisi sonrası elde edilen oosit sayısı ile Foliküler Oosit İndeksi (FOİ) hesaplandı. FOİ'ye göre düşük (≤%50) ve yüksek (>%50) olmak üzere iki farklı gruba ayrıldı. FORT grupları ve FOI grupları kendi aralarında biyokimyasal gebelik oranları açısından karşılaştırılarak FORT ve FOI arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerin %74.3'ünde gebelik sonucu negatif, %25.7'sinde gebelik sonucu pozitif olarak izlendi. Gebelik sonucuna göre gruplar arasında yaş, gravida, parite, BMİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Gebelik sonucuna göre gruplar arasında AMH, FSH, total oosit sayısı, AFS, PFS, M2 oosit sayısı, toplam gonadotrpin dozu, FORT indeksi ve FOI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

FORT indeksi sınıflamasına göre bireylerin %2.3'ü (n=7) düşük, %20.3'ü (n=61) orta, %77.4'ü (n=1) yüksek grupta idi. Ayrıca FOI değerine göre bireylerin %37.0'si (n=111) düşük, %63.0'ü (n=189) yüksek gruptaydı.

FORT indeksine göre gruplar arasında gebelik sonucu açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.018). FOI değerine göre gebelik sonucu gruplar arasında benzer bulundu (p=0.893).
FORT indeksine göre gruplar arasında yaş, gravida, BMI, FSH, toplam gonadotropin dozu değerleri istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05). Parite sayısı, AMH, total oosit sayısı, AFS, PFS ve M2 oosit sayısı açısından FORT indeks grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.023, p=0.043, p=0.011, p<0.001, p<0.001, p=0.025).
FORT indeks grupuna göre bireylerin FOI değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0.013). FORT indeksi düşük gruptan yükseğe gittikçe FOI indeks ortalaması artmaktadır.
FOI değerine göre grupların yaş, gravida, parite, BMI, AMH, AFS, PFS, toplam gonadotropin dozu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). FOI değerine göre grupların FSH, total oosit sayısı, M2 oosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.019, p<0.001, p<0.001). FOI değerine göre grupların FORT indeksi değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (z=2.384, p=0.017).

Sonuç: Düşük over rezervi tanısı ile IVF-ICSI ve embriyo transferi yapılan hastalarda serum FSH ve AMH seviyelerinin, AFS, PFS, M2 oosit sayısı, toplam gonadotropin dozu, FORT indeksi, FOİ ile gebelik sonuçlarının anlamlı ilişkisi olmadığı, ancak yüksek FORT indeksinin biyokimyasal gebelik ile ilişkisinin olduğunu tespit ettik.
Anahtar Kelimeler: Düşük over rezervi, Anti Müllerian Hormon, Antral folikül sayısı, Foliküler yanıt oranı (FORT), Folikül-oosit indeksi (FOİ), Preovulatuar oosit sayısı.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the effectiveness of the Follicular Response Ratio (FORT) and Follicle-Oocyte Index (FOI) in predicting the success of IVF (In Vitro Fertilization) with Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in patients diagnosed with Diminished Ovarian Reserve (DOR).

Materials and Methods: Data from 300 patients who underwent IVF-ICSI and embryo transfer due to DOR between January 1, 2020, and May 31, 2024, at the IVF Department of the Obstetrics and Gynecology Clinic, Istanbul University-Cerrahpaşa Health Sciences University, were retrospectively evaluated. Patients with no oocyte development, cycle cancellations, or those who underwent IVF-ET due to accompanying male factors, tubal factors, or unexplained infertility were excluded from the study. Data recorded included patients' age, Body Mass Index (BMI), gravida, parity, number of abortions, basal hormone profiles, and antral follicle count (AFC), total gonadotropin dose administered, total number of oocytes collected on OPU day, number of M2 quality oocytes, and biochemical pregnancy results. The pre-ovulatory follicle count (PFC) on the day of ovulation trigger (hCG application) was used to calculate the FORT index, which was then categorized into three groups: low (<33%), medium (33%-67%), and high (>67%). The Follicle-Oocyte Index (FOI) was calculated based on the AFC at the start of controlled ovarian stimulation (COS) and the number of oocytes obtained after COS treatment, and was categorized into two groups: low (≤50%) and high (>50%). The FORT and FOI groups were compared for biochemical pregnancy rates, and the relationship between FORT and FOI was statistically evaluated.

Results: Among the participants, 74.3% had a negative pregnancy result, and 25.7% had a positive pregnancy result. There were no statistically significant differences between the groups regarding age, gravida, parity, and BMI ($p>0.05$). No statistically significant differences were found in AMH, FSH, total oocyte count, AFC, PFC, M2 oocyte count, total gonadotropin dose, FORT index, and FOI values based on pregnancy outcome ($p>0.05$). According to FORT index classification, 2.3% (n=7) were in the low group, 20.3% (n=61) in the medium group, and 77.4% (n=1) in the high group. Additionally, 37.0% (n=111) were in the low FOI group, and 63.0% (n=189) in the high FOI group. A statistically significant difference in pregnancy outcome was detected among the FORT

index groups (p=0.018). No significant difference in pregnancy outcome was found among the FOI value groups (p=0.893).

There were no statistically significant differences between FORT index groups regarding age, gravida, BMI, FSH, and total gonadotropin dose (p>0.05). However, significant differences were found in parity, AMH, total oocyte count, AFC, PFC, and M2 oocyte count among FORT index groups (p=0.023, p=0.043, p=0.011, p<0.001, p<0.001, p=0.025). Statistically significant differences in FOI values were observed among the FORT index groups (p=0.013), with the FOI index average increasing as FORT index increased. No statistically significant differences were found between FOI value groups regarding age, gravida, parity, BMI, AMH, AFC, PFC, and total gonadotropin dose (p>0.05). However, significant differences were observed in FSH, total oocyte count, and M2 oocyte count among FOI value groups (p=0.019, p<0.001, p<0.001). Significant differences in FORT index values were found among FOI value groups (z=2.384, p=0.017).

Conclusion: In patients undergoing IVF-ICSI and embryo transfer with a diagnosis of diminished ovarian reserve, there was no significant relationship between serum FSH and AMH levels, AFC, PFC, M2 oocyte count, total gonadotropin dose, FORT index, FOI, and pregnancy outcomes. However, a high FORT index was associated with biochemical pregnancy.

Keywords: Diminished Ovarian Reserve, Anti-Müllerian Hormone, Antral Follicle Count, Follicular Response Ratio (FORT), Follicle-Oocyte Index (FOI), Preovulatory Oocyte Count.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over rezervi, overin primordial folikül havuzunun miktarını ve kalitesini tanımlar. Düşük over rezervi (DOR), üreme çağındaki kadınlarda over folikül havuzunun miktarında azalma olduğunu gösterir. Düşük over rezervi, genellikle otuzlu yaşlarının orta ve sonlarındaki kadınlarda gözlemlenen bir fenomendir. Ancak daha genç kadınları da etkileyebilir. 37-38 yaşlarında kadınlarda folikül havuzunda 25.000' in altına varan hızlı bir düşüş meydana gelmektedir. Bunun sonucunda, kadınların kendi oositleriyle gebe kalmaları için çok sınırlı bir zamana sahiptirler. Düşük over rezervli kadınların çoğu gebe kalabilmek için yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyarlar, normal over rezervine sahip kadınlara göre daha düşük oosit verimi ve daha düşük gebelik oranlarına sahiptirler (1).

Genro ve arkadaşları, ekzojen gonadotropinlere over foliküler cevabının objektif bir şekilde değerlendirilmesi için foliküler yanıt oranı (FORT) kavramını öneren ilk araştırmacılardır. FORT, endojen gonadotropinlerin tamamen bastırılmasının ardından, insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulanma gününde overlerin ultrasonografik değerlendirilmesinde tespit edilen pre-ovulatuar folikül sayısının (PFS), antral folikül sayısına (AFS) oranını ifade eder. Matematiksel olarak, FORT şu şekilde hesaplanır:

FORT = (Preovulatuar folikül sayısı / Antral folikül sayısı) × 100% (2).

Oosit toplama sırasında toplanan oosit sayısı ile ovaryan stimülasyonun başlangıcındaki antral folikül sayısı arasındaki oran [Folikül oosit indeksi (FOI)], azalmış over cevabını (hiporespons) değerlendirmek için yeni bir parametre olarak önerilmiştir. Geleneksel over rezerv belirteçleri ile karşılaştırıldığında; FOI, ekzojen gonadotropine yanıt olarak foliküler büyümenin dinamik doğasını iyi bir şekilde yansıtabilir (3).

FOI = (Total oosit sayısı/ Antral folikül sayısı) × 100% (3).

Çalışmamızda; düşük over rezervi (DOR) olan hastalarda Foliküler Yanıt Oranı (FORT) hesaplayarak çalışmadaki kadınları düşük, orta ve yüksek FORT gruplarına ayırdık. Folikül oosit indeksi (FOI) hesaplayıp düşük, yüksek FOI şeklinde gruplandırdık. Ardından, grupların biyokimyasal gebelik oranlarını karşılaştırdık. Ayrıca, grupların toplanan oosit sayısı ve kalitesi, yaş

ve BMI indeksleri, gravida ve parite sayıları, AMH düzeyleri, antral ve pre-ovulatuar folikül sayıları ve indüksiyonda uygulanan toplam FSH dozları ile arasındaki ilişkiyi belirlemeyi hedefledik.

Bu çalışmada kullanılan biyolojik ve biyokimyasal belirteçlerin IVF başarısını öngörmede faydalı olabileceğini ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

İnfertilite, düzenli (haftada 3-4 kez), korunmasız cinsel ilişkiye rağmen bir çiftin 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca gebelik elde edememesi durumunu ifade eder. Bu süre çiftlerin değerlendirilmesi için, 35 yaşın altındaki kadınlar için ortalama bir yıl iken, 35 yaşın üstündekiler için ortalama altı aydır (4). Günümüzde, infertilite yaygın görülen bir durumdur ve psikolojik, demografik, ekonomik ve tıbbi etkilere neden olabilmektedir. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), korunmasız cinsel ilişkiye rağmen partnerlerin tıbbi, cinsel ve üreme geçmişlerine, fiziksel durumlarına, yaşlarına, tanısal test sonuçlarına veya bu faktörlerin herhangi bir kombinasyonuna dayanarak başarılı bir gebelik elde edememe durumunu infertilite olarak tanımlamıştır. Bu durum, başarılı bir hamilelik elde etmek için tıbbi müdahale gerektirebilir ve donör gamet veya embriyoların kullanımını içerebilir. İnfertilite, her iki partnerde de bozulmuş üreme yeteneğine işaret eden bilinen bir etiyoloji olmayan durumları da içerebilir. İnfertilite birçok nedene bağlı olabilir. Ancak erkek faktörü, anovulasyon, tuba uterinaların tıkanıklığı, servikal faktörler, cinsel ilişki sorunları ve açıklanamayan faktörler en yaygın olan nedenlerdendir (5).

Primer infertilite, daha önce hiç gebelik elde edememe durumunu ifade ederken, daha önce en az bir gebeliğin olması durumu sekonder infertilite olarak adlandırılır (6).

Fekundabilite, bir adet döngüsü içinde gebelik olasılığını ifade eder ve infertiliteyi değerlendirmede daha anlamlı bir tanım sağlar (7). Fekundabilite, ilk üç ayda yaklaşık %25 iken, takip eden dokuz ayda %11'e geriler. Birinci yılın ardından fekundabilite daha da azalmaktadır (8).

Fekundite, bir menstrüel siklusta canlı doğum olma olasılığını ifade eder (6). Tüm kadınların, 1 yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiyle gebe kalma olasılığı yaklaşık % 84'tür. Bu oran, 2 yıl sonra %92'ye, 3 yıl sonra ise %93'e yükselir (9).

Gebe kalma olasılığı genellikle anne yaşına bağlıdır. Ancak baba yaşının da özellikle 50 yaşından sonra küçük bir etkisi olabilmektedir (10). 2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 20-24 yaş aralığındaki kadınların infertilite prevalansının %3 olduğu, bununla birlikte 35-39 yaş arasındaki kadınlarda ise bu oranın %5,5 olduğu gözlemlenmiştir(11).

Nulliparite, infertilite prevalansını etkileyen faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada, nullipar bireylerin tüm yaş gruplarında infertilite yaşama olasılığının nullipar olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, 35 ile 39 yaşları

arasındaki nullipar kadınların, çocuk sahibi olan kadınlara kıyasla infertilite prevalansının yaklaşık 4 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (12)

Düşük over rezervi, azalmış oosit kalitesi, oosit miktarındaki (sayısında) azalma veya azalmış üreme potansiyeli olarak tanımlanır. (13) Düşük over rezervi tanısı koymak için uluslararası kuruluşların birçok kılavuzu olmasına rağmen, spesifik tek bir tanı testi bulunmamaktadır. Tanı, genellikle birden fazla parametrenin kombinasyonuyla yapılır. (14)

2.2. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. DEĞERLENDİRME ZAMANI

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), 12 ay boyunca gebe kalamayan çiftlerin infertilite araştırmasına başlanmasını önermektedir. Ancak, kadının yaşı 35 yaşından büyükse, bu süre 6 aya indirilmelidir. Yaşla birlikte fertilitenin azalması ve 35 yaş üstü bireylerde Yardımcı Üreme Teknikleri ile gebelik elde etme başarı oranlarının düşük olması nedeniyle, değerlendirmeye başlamak için 6 aydan daha uzun süre beklenmemesi önerilmektedir (15,16).

2.2.2.ANAMNEZ

İnfertilite nedeniyle başvuran çiftlerde, anamnezde genel sağlık durumunun değerlendirilmesi ile birlikte çitlerin infertilite süresi, cinsel ilişki sıklığı, cinsel ilişki iyilik hali ve kadının menstruasyon düzeni gibi konular sorgulanmalıdır. Ayrıca, genel sağlığı ve reprodüktif sağlığı etkileyebilecek sigara, alkol ve ilaç kullanımı, sistemik hastalıkların varlığı, adet döneminde dismenore veya disparoni gibi durumlar, galaktore varlığı, anormal smear test sonuçları araştırılmalıdır. Hastanın geçmiş cerrahi operasyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, daha önce uygulanan infertilite tedavileri, ailede erken menopoz öyküsü ve mesleği de sorgulanmalıdır (17).

2.2.3.FİZİK MUAYENE

Arteriyel kan basıncı ve nabız ölçülmeli, meme ve tiroid muayenesi yapılmalıdır. Hastaların kilosu ve boyu hesaplanmalıdır. Obezite, vücut kitle indeksi >35 kg/m² olanlar için ovuşatuar disfonksiyona sebep olduğundan, aşırı zayıflık ise vücut kitle indeksi <19 kg/m² olanlar için hipogonadotropik hipogonadizm (WHO class 1) gelişebileceğinden fertilite üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir (68). Obezite, sadece kadınları değil, erkek hastaları da etkileyebilir. Yüksek vücut kitle indeksi, sperm konsantrasyonunu azaltabilir ve motilite bozukluklarına yol açabilir (17).

Kadın hastaların pelvik muayenesi yapılmalıdır. Posterior fornikste hassasiyet, kronik pelvik inflamatuar hastalık açısından bir işaret olabilirken, adnekste ele gelen kitle endometriozis için bir

işaret olabilir. Vajinal yapısal anomaliler veya hamatokolpos varlığı, müllerian anomali belirtileri olabilir. Uterus boyutlarının artması, düzensizliği veya fikse olması; uterus anomalisi, leiomyoma, endometriozis veya pelvik adezyon varlığının belirtileri olabilir (18).

Hirşutizm, akne, erkek tipi kellik ve virilizasyon gibi belirtiler, polikistik over sendromu (PKOS) gibi bir endokrinopatinin varlığını düşündürebilir. Seks karakterlerinin gelişimi, Tanner evrelemesi kullanılarak değerlendirilmelidir. Primer amenoresi olan bir hastada, sekonder seks karakterlerinin yetersiz gelişimi, hipogonadotropik hipogonadizm ihtimalini düşündürebilir. Kısa, kare şeklinde göğüs yapısı ve amenore, Turner Sendromu'nun işaretleri arasındadır (19).

2.2.4.TANI TESTLERİ

Anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra, tanısal testlerin kullanımıyla değerlendirme yapılmalıdır.

- Erkek faktörünü dışlamak için semen analizi yapılmalıdır.
- Ovulasyonun gösterilmesi
- Tubal geçişin ve yeterli uterin kavitenin varlığının belirlenmesi
- Ovaryan rezervin değerlendirilmesi için çeşitli testler kullanılabilir, bunlar arasında serum anti müllerian hormon (AMH) düzeyi, siklusun 3. gününde bakılan serum FSH ve estradiol (E2) düzeyi, klomifen sitrat challenge testi ve antral folikül sayımı bulunmaktadır.

a) SEMEN ANALİZİ

Semen analizi, erkek kaynaklı infertilite nedenini ortaya çıkarmak için yapılmaktadır. İnfertilitenin yaklaşık % 30-35 oranında erkek faktörü nedeniyle olmaktadır. Semen analizi için, numune cinsel perhizden sonra iki ila yedi gün arasında toplanmalı ve alındıktan sonra bir saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır (20).

2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen normal spermiyogram kriterleri (67):

- Semen hacmi: >1.4 ml
- Toplam sperm sayısı > 39 ($x10^6$)
- Sperm konsantrasyonu: >16 milyon/ml sperm
- Progresif motilite > % 30 veya total motilite> % 42
- Canlılık: %54 veya daha fazla canlı spermatozoa

- Sperm morfolojisi (normal formların yüzdesi)>% 4

Semen volümü için asgari referans sınır değeri 1.4 ml'dir. Azoospermi ve oligozoospermi ile birlikte düşük semen hacmi, genital yol tıkanıklığını gösterebilir.

b) OVULASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ovulasyon mid-luteal fazda serum progesteron seviyesinin ölçülmesi ile biyokimyasal olarak değerlendirilebilir. Mid-luteal progesteron seviyesinin 3 ng/mL'nin altında olması değerlendirme yapılan menstrüel siklusta ovülasyonun gerçekleşmediğini, hastaların anovülasyon etyolojisi açısından incelenmesi gerektiğini gösterir. Ayrıca prolaktin, FSH, LH ve tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyleri anovülasyon ve polikistik over sendromu (PKOS) etiyolojisinde öncelikle araştırılmalıdır (22).

Ovulasyon tahmini için alternatif olarak idrar bazlı ovulasyon tahmin kitleri kullanılabilir. ELISA yöntemiyle çalışan bu kitler, idrarda LH yüksekliğini tespit edebilir. Ancak, idrar kitlerinin %5-10 arasında yanlış negatif ve yanlış pozitiflik oranı bulunmaktadır. Bu nedenle, idrar kitleriyle LH artışı gözlemlenmeyen hastalarda serumdan doğrulama yapılmalıdır (22).

Günlük ultrasonografi değerlendirmesi, folikül gelişimini izlemek için kullanılabilir. Bu yöntem, ovulasyonu göstermede en güvenilir metottur (23).

Endometriyal biyopsi, endometriyumdaki değişiklikleri belirlemek için kullanılan bir başka yöntemdir. Bu yöntem geçmişte altın standart olarak kabul edilmiş olsa da, günümüzde güvenilirliği düşüktür ve ayrıca rutin olarak uygulanması pahalı ve invaziv olduğu için önerilmemektedir (24).

Progesteronun hipotalamus üzerinde vücut sıcaklığını artırıcı etkisi olup, luteal fazda vücut sıcaklığında yaklaşık 0,5°C'lik bir artış meydana gelir. Bu nedenle, bazal vücut sıcaklığının (BBT) ovulasyonun izlenmesinde kullanılması önerilmiştir. BBT grafikleri, ovulasyonun belirlenmesi için maliyet açısından en uygun yöntem olabilir ancak bu grafiklerin değerlendirilmesi zor olabilir ve yorum farklılıklarına neden olabilir (25).

c) OVER REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Over rezervinin azalması, oosit kalitesi ve miktarındaki düşüşle birlikte üreme potansiyelinin azalmasını ifade eder. İlerleyen yaşlarda çocuk istemiyle başvuran çiftlerin sayısındaki artış,

azalmış over rezervinin belirlenmesini daha kritik hale getirmiştir. Over rezervini değerlendirmek için kullanılan testler; biyokimyasal testler ve overlerin ultrasonografik değerlendirilmesini içerir. Biyokimyasal testler, AMH, FSH, inhibin B, östradiol gibi hormonların bazal serum ölçümlerini ve klomifen sitrat provokasyon testi gibi testleri içerir. Ultrasonografik değerlendirme ise overlerin antral folikül sayısını (AFC) içerir (26,14).

Bazal FSH Testi:

Bazal FSH testi, over rezervi yüksek olan kadınların adet döngüsünün başlangıcında küçük foliküllerin yeterli miktarda overyan hormon üretimi yaparak FSH seviyelerini düşük tutabilmesi mantığına dayanır. Diğer yandan, azalmış over rezervine sahip kadınlarda, yetersiz estradiol ve inhibin-B üretimi vardır ve bu da FSH seviyelerinin döngünün erken dönemlerinde yükselmesine neden olur (28). Adet döngüsünün 3. gününde ölçülen bazal FSH seviyesi, ovaryan rezervin dolaylı bir göstergesidir. FSH seviyesinin ≥10 IU/L olması, azalmış over rezervini öngörmede %83-100 arasında bir özgüllüğe sahiptir (29). Serum FSH seviyesi normal olsa bile, FSH/LH oranının yüksek olması, düşük over rezervinin bir göstergesi olabilir (30).

Bazal Estradiol (E2):

Estradiol seviyesinin over rezervi ve over stimülasyonuna yanıtı hakkında çeşitli görüşler olsa da, over rezervini değerlendirmek için genellikle siklusun 2.-3. gününde estradiol seviyelerine de bakılır (31,32). Estradiol seviyeleri 80 pg/mL'nin altında olan kadınlar genellikle yeterli over rezervine sahip olarak kabul edilir. IVF uygulanan kadınlarda yapılan bir prospektif çalışmada, bazal estradiol düzeyleri 80 pg/mL'nin üstünde olan hastalarda daha yüksek döngü iptal oranları ve düşük gebelik oranları gözlenmiştir. Ayrıca, estradiol seviyeleri 100 pg/mL'nin üzerinde olanlarda gebelik oranlarının sıfır olduğu tespit edilmiştir (33).

Anti-Müllerian Hormon:

AMH, preantral (<8mm) foliküllerden salgılandığı için başlangıçtaki folikül rezervini yansıtır ve over rezervinin en güvenilir biyokimyasal belirtecidir (34). Kadınlarda yaş ilerledikçe, primordial folikül havuzu azalır (35). AMH değerleri yaşla birlikte azalır ve menopozdan sonra kanda tespit edilemeyecek kadar düşük seviyelere iner. AMH seviyeleri mestrüel döngü boyunca genellikle değişmez. IVF tedavisi planlanan kadınlarda ölçülen AMH seviyeleri, stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısı ile ilişkilidir ve zayıf veya aşırı over yanıtını tahmin etmek için en

iyi ve kullanışlı biyobelirteçtir (31,36,37). AMH düzeylerinin yorumlanması için evrensel bir standart bulunmamaktadır, bu yüzden her klinik kendi laboratuvarının referans aralıklarına göre değerlendirme yapmaktadır (38,39). Over rezervinin AMH ile değerlendirilmesinde standart bir protokol olmaması sebebiyle, değerlendirmede yapılan bir araştırmada aşağıdaki genel kılavuz önerilmiştir (40).

- AMH seviyesi 0,5 ng/mL'nin altındaysa, üçten az folikül gelişimi ve azalmış over rezervinin bir işareti olabilir.
- AMH seviyesinin <1 ng/mL olması, oosit toplama sırasında sınırlı oosit olasılığı ile birlikte over rezervinin bazal seviyelerde olduğu tahminini yapar.
- AMH seviyesinin 1-3,5 ng/mL aralığında olması, stimülasyona iyi bir yanıt verme olasılığını gösterebilir.
- AMH seviyesinin 3,5 ng/mL'nin üzerinde olması, over stimülasyonuna güçlü bir yanıtın olası olduğunu gösterir ve over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski göz önünde bulundurulmalıdır.

İnhibin B:

Inhibin B, preantral ve antral foliküllerden salınır (41). İnhibin B seviyeleri sikluslar arasında değişkenlik gösterebilir, bu yüzden over rezervini göstermede düşük güvenilirliğe sahiptir. Düşük inhibin B düzeyleri, FSH düzeyinin artmasından daha erken belirlenebilir ve ovulasyon indüksiyonuna azalmış yanıtı işaret edebilir (32).

Antral Folikül Sayısı (AFC):

Erken foliküler fazda, ultrasonografi ile overlerdeki 2-10 mm boyutlarındaki foliküllerin sayılmasıdır. Menstruel döngünün farklı evrelerinde yakın bulguların elde edildiği kanıtlanmıştır (44). AFC ovulasyon indüksiyon rejimi seçiminde belirleyici rol oynayabilir. Yapılan bir çalışmada AMH ve AFC' nin over uyarılmasını öngörmedeki başarı oranları birbirine yakın bulunmuştur (45).

Dinamik Over Rezerv Testleri

Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT):

Over rezervini gösteren dinamik testlerden biridir. Menstrüel döngünün üçüncü gününde bazal FSH seviyesi ölçülür. Menstrüel döngünün 5.- 9. günleri arasında 100 mg/gün dozunda,

selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan, klomifen sitrat (CC) uygulanır. Klomifen sitrat hipofiz seviyesinde östrojen resptörünü bloke ederek östrojenin FSH üzerindeki down regülasyonunu kaldırır ve FSH salınmasına neden olur. Döngünün 10. günü serumda FSH seviyesi ölçülür. FSH seviyesinin 10mIU/ml' nin altında olması yeterli over rezervini gösteren bir bulgudur. Yapılan meta- analizlerde, IVF tedavisi altındaki hastalarda bazal FSH ve CCCT sonuçlarına göre gebelik elde etme olasılığını öngörmede birbirlerine yakın değerde olduğu ortaya konulduğu için, over rezervini değerlendirmede CCCT birinci basamak test olarak tercih edilmez (46).

Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT):

Menstrüel döngünün 2. veya 3. gününde FSH ve E2'nin ölçümünün akabinde r-FSH 300 IU olarak uygulanır. 24 saat sonra ölçülen FSH ve E2 seviyelerinin bazal ölçüme göre artışı değerlendirilir. E2 seviyesinde 30 pg/ml' nin üzerinde bir artış olması stimülasyona ovaryen yanıtının iyi olduğunu gösterir. Over rezervinin tayininde bazal FSH' tan üstün olduğu kanıtlanmıştır (47).

GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST):

GnRH agonistinin döngünün 2. veya 3. gününde 100 µg dozunda uygulanır ve E2 düzeyi ölçülür. E2 seviyesinde artışın görülmesi iyi over rezervinin belirtecidir (47).

d) TUBAL GEÇİŞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Histerosalpingografi (HSG): HSG, tuba uterinalardan peritona geçişi ve uterin kaviteyi değerlendirmek için servikal kanaldan uterin kaviteye radyoopak madde verilerek, iyonize radyasyon kullanılarak uterin kavite ve tuba uterinaların görüntülenmesi esasına dayanır. Bu test ile tubal faktör nedenli infertilite ortaya çıkartılırken, uterin kavite de değerlendirilir. Laparoskopi planlanmadıkça, tubal patern değerlendirilmesinde tüm hastalar için ilk tercih yöntemidir (48).

Histerosalpingo-kontrast sonografi (HyCoSy): Ultrason ile serviksten uterin kavite içine kontrast madde uygulamasından önce ve sonra uterin kavitenin, tuba uterinaların ve adneksl erin değerlendirilme yöntemidir (49).

e) UTERİN KAVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uterin kaviteyi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler arasında salin infüzyon sonohisterografi, üç boyutlu sonografi, histerosalpingografi (HSG) ve histeroskopi bulunmaktadır. Uterin kavitedeki leiomyom, polip, sineşi gibi patolojiler ile tubal oklüzyon veya müllerian anomalilerin tanısı HSG ile koyulabilir. Kavite içi lezyonların net tanısı için histeroskopi en doğru yöntemdir ve aynı anda tedavi de edilebilir (50).

2.3. DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Over rezervi, overlerde bulunan foliküllerin sayısını ve kalitesini tanımlayan bir kavramdır. Fetal dönemde, overlerde 20. haftadan sonra yaklaşık 6-7 milyon folikül olduğu kabul edilmektedir. Mitoz bölünmenin bitmesiyle oosit atrezisi başlar, fetüsün doğumunda overlerdeki folikül sayısı 1-2 milyona kadar düşer. Puberte sonrası overlerde kalan 300 bin folikülden sadece 400'ü reprodüktif dönemde ovüle olmaktadır (5). Dünya genelinde son on yılda, kadınların gebe kalma yaşı, önceki yıllara göre, 5 yıl daha uzamıştır. Bu eğilim, ilerleyen yaşlarla birlikte over rezervinde ve kalitesinde düşüşle birlikte fekundabiliteyi olumsuz etkilemektedir (51). Kadınların düzenli menstrüel döngüleri olmasına rağmen over foliküllerinin kalitesindeki azalma infertiliteye neden olabilmektedir (52).

Over rezervinin araştırılması için tek standart bir metot olmamakla birlikte en doğru sonuca birden fazla testin bir arada kullanılmasıyla ulaşılabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla ultrasonografik ve biyokimyasal belirteçler birlikte kullanılır. Menstrüel döngünün 2. veya 3. gününde kadınların kan serumunda ölçülen FSH, AMH ve östrojen seviyeleri ile overlerdeki antral foliküllerin transvajinal ultrason kullanılarak sayılması, yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir (53).

FSH düzeyi 10 mIU/ml'den düşük olan kadınların over rezervinin yeterli olduğu kabul edilirken, FSH düzeyi 10-15 mIU/ml arasında olanlar sınırda over rezervine sahip olarak değerlendirilmiştir. FSH seviyesinin üst sınırı, laboratuvarlar arasında değişiklik göstermekle birlikte genellikle 10-25 mIU/ml arasında bulunmaktadır. Menstrüel döngünün 3. gününde ölçülen E2 değeri, over rezervini değerlendirmek için kullanılsa da güvenilirliği konusunda bazı şüpheler vardır (54).

Antimülleryan hormon (AMH), over rezervini gösteren biyokimyasal testlerdendir. İsminden de anlaşılacağı üzere, erkek cinsiyetin oluşumu esnasında fetal testislerden sentezlenen bu hormon mülleryan sistemin gelişimini durdurur. Bunun yanı sıra, AMH büyük foliküllerde belirli düzeylerde

üretilirken küçük preantral foliküllerin granüloza hücrelerinden de üretilir. AMH, menstrüel döngü boyunca serum düzeylerinde istikrarlı bir seyir gösterir. AMH seviyeleri yaşla birlikte yumurtalık rezervinin azalmasıyla düşmeye başlar ve menopozdan sonra algılanamayacak kadar düşük seviyelere iner (35).

Humaidan ve arkadaşları 2016 yılında yeni bir düşük over rezervi sınıflaması ve standardizasyonu önerisinde bulunmuştur. Ve bu kriterler; kadın yaşının 35'in üzerinde olması ve antral follikül sayısının 5'ten az veya AMH değerinin 1.2 ng/mL'den düşük olması şeklinde belirlenmiştir (56). Bugün için ovaryan yetmezliğini tanımlayan tek bir kriter yöntemi bulunmamaktadır; fakat hasta gruplarını tanımlamak için kullanılan kriterler ESHRE/ASRM tarafından Bologna kriterleri olarak adlandırılmıştır.

Bologna Kriterleri;

1. Yaşın 40 ve üzerinde olması veya kötü over yanıtı (DOR) için diğer risk faktörlerinin bulunması
2. Önceden standart ovarian stimülasyonla ≤ 3 oosit elde edilmiş olması
3. Anormal yumurtalık rezerv testi bulguları (AFC < 5-7 veya AMH 0,5-1,1 ng/ml).

Bu kriterlerin en az ikisinin olması, düşük over rezervini ve zayıf ovaryan yanıtını gösterir (57).

2016 yılında, POSEIDON grubu (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) (Hastaya Yönelik Stratejilerle Bireyselleştirilmiş Oosit Sayısı) azalmış over rezervine sahip olan veya dışardan verilen gonadotropinlere beklenmedik şekilde yetersiz yanıt veren hastalarda yardımcı üreme teknolojisinin (ART) yeni bir sınıflandırmasını önermiştir.

Poseidon grup 1: <35 yaş, yeterli over rezervi parametrelerine sahip olmasına rağmen standart ovaryen stimülasyona az veya kötü over yanıtlı hastalar (AFS ≥5, AMH ≥1,2 ng/ml)

Subgrup 1a: < 4 oosit

Subgrup 1b: 4-9 oosit

Poseidon grup 2: ≥ 35 yaş, yeterli over rezervi parametrelerine sahip olmasına rağmen standart ovaryen stimülasyona az veya kötü yanıtlı hastalar (AFS ≥5, AMH ≥1,2 ng/ml)

Subgrup 2a: <4 oosit

Subgrup 2b: 4-9 oosit

Poseidon grup 3: <35 yaş, ovaryen stümülasyon öncesi kötü over rezervi parametrelerine sahip hastalar (AFS <5, AMH: < 1,2 ng/ml)

Poseidon grup 4: ≥ 35 yaş, ovaryen stümülasyon öncesi kötü over rezervi parametrelerine sahip hastalar (AFS <5, AMH: < 1,2 ng/ml) (64).

2.4. FOLİKÜL OOSİT İNDEKSİ (FOI) VE FOLİKÜLER YANIT ORANI (FORT) INDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

FOLİKÜLER YANIT ORANI (FORT)

KOS (Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon), IVF/ICSI tedavisinin başlangıç noktasıdır. Amacı, ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasıyla gereken sayıda oosit olgunlaşmasını sağlamaktır. Benzer gonadotropin dozlarına kadınlar arasında yanıt farklılıkları görülebilir. Bu yanıtı öngörmek için birçok yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır (31). Gonadotropinlere antral folikül cevabını düzenleyen mekanizmalar konusunda hala açıklanmamış noktalar bulunmakla birlikte, FSH'a karşı duyarlılığın büyük olasılıkla sağlıklı ve farklılaşmış granüloza hücrelerinin varlığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (59). Granüloza hücreleri, FSH sinyal reseptörlerini taşımalarının yanı sıra, aynı zamanda sinyal iletimi, steroid üretimi, hücre farklılaşması ve çoğalması gibi birçok işlevi yerine getirecek kapasiteye sahiptir. Bu durum, antral foliküllerin FSH' ya tepkisinin, antral folliküllerin sağlık durumunun bir göstergesi olarak düşünülebileceğini işaret etmektedir. Ayrıca, FSH'ya yanıt gösteren antral folikül sayısının artışı, yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalmaya çalışan hastalarda gebelik olasılıklarının artabileceği hipotezini desteklemektedir (60).

FORT, endojen gonadotropinlerin tamamen bastırılmasının ardından, over stimülasyonu siklusunda insan koryonik gonadotropin (HCG) uygulanma günündeki pre-ovulatuar folikül sayısının (PFS), antral folikül sayısına (AFS) oranını ifade eder. Matematiksel olarak, FORT şu şekilde hesaplanır: FORT = (Preovulatuar folikül sayısı / Antral folikül sayısı) × 100% (2)

FOLİKÜL OOSİT İNDEKSİ (FOI)

Carlo Alviggi ve arkadaşları, 2018 yılında ovaryan stimülasyon tedavisine ovaryan yanıtı incelemede FOİ parametresini kullanmanın faydalarını önermişlerdir. KOS tedavisi sonrası elde edilen oosit sayısını, KOS tedavisi öncesinde var olan antral folikül sayısına bölerek Foliküler Oosit İndeksini (FOİ) hesaplanır. Aynı çalışmada, FORT'un toplanan oosit sayısıyla ilgili bilgi içermemesi

sebebiyle, FOİ'nin FORT'a iyi bir alternatif olabileceği veya bu iki parametrenin ovaryan yanıtı değerlendirmede birlikte daha etkili olabileceği öne sürülmüştür (3). Ancak bu parametre yeni önerildiği için, bu konuda yapılmış çalışmalar henüz kısıtlıdır.

3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT), laboratuvar ortamında üreme amaçlı olarak oositler, spermler veya embriyolar üzerinde gerçekleştirilen tüm uygulamalardır (66).

3.1. INTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI)

İntrauterin inseminasyyon (IUI), fertilizasyon şansını arttırmak amacıyla ovülasyona yakın dönemde (spontan siklus veya uyarılmış ovarian siklusta) hareketli sperm sayısını arttırmak için çeşitli işlemler uygulanmış spermin uterin kaviteye yerleştirilmesidir. Şiddetli erkek faktörü olmayan infertilitede, koitus sorunlarında, servikal faktör, açıklanayan indertilite ve ovülasyon probleminin olması gibi durumlarda IUI işlemi yapılabilir. IUI tedavisi için tüplerden en az birinin açık olması, gebelik için yeterli sayıda sağlıklı sperm bulunması ve işlem sonrası enfeksiyonun asendan yolla yayılmasına neden olabilecek bir enfeksiyonun bulunmaması gerekmektedir (21).

3.2. IN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF)

IVF tedavisinin gerekli olduğu infertilite nedenleri şunlardır: tubal faktör, azalmış over rezervi, ciddi erkek faktörü infertilitesi, PGT gerekliliği ve primer ovaryan yetmezlik.

3.2.1. KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON PROTOKOLLERİ

GnRH agonist (long) protokol:

Bu tedavi iki aşamadan oluşur: Öncelikle, hipofiz bezi baskılanarak LH salınımı azaltılır, böylece over stimülasyonu siklusunda oosit toplanmadan önce prematür LH artışı engellenmiş olur. GnRH agonisti ile hipofiz down regülasyonu sağlandıktan sonra ovaryan stimülasyon gerçekleştirilir. Ovaryan stimülasyon başlamadan en az 10 gün önce başlanır ve stimülasyon süresince hCG uygulanana kadar devam eder. Östriol düzeyi 30 pg/mL'ye ulaştığında, down regülasyonun gerçekleştiği doğrulanmış olur. Ovaryan stimülasyon için hMG, FSH veya her ikisi birlikte 150-450 IU/gün dozunda subkutan şekilde uygulanır. Ovaryan yanıtın iyi olacağı öngörülen hastalarda dozun daha düşük tutulması gerekebilir (27).

GnRH agonist flare (short) protokol:

Ovaryan stimülasyona cevabın düşük olduğu hastalarda GnRH agonistlerinin ilk uygulamadaki hipofiz yanıtının artması (flare) ile hipofizden FSH, LH salınımı olur. Ardından gonadotropin-gonadal aksın down-regülasyonu sağlanır. Bu rejimde genellikle leuprolid, siklusun 2. gününde veya son oral kontraseptiften 3-5 gün sonra başlanır ve günde 2 kez uygulanır. Leuprolid genellikle gonadotropinler (FSH veya hMG) ile birlikte kullanılır. Eğer sadece FSH ile indüksiyon yapılıyorsa, önde gelen folikül 14 mm'ye ulaştığında LH desteği sağlamak için düşük dozda hCG tedaviye eklenebilir (27).

GnRH antagonist protokolü:

GnRH antagonistleri, hipofiz desensitizasyonunu daha hızlı bir şekilde sağlar. Amaç prematür LH artışının engellenmesidir. Düşük ovaryan yanıt öngörülen hastalarda, oral ovulasyon indüksiyon ajanları ile birlikte kullanılabilir. GnRH antagonistleri, sabit (fixed) veya esnek (flexible) protokoller şeklinde uygulanabilir. Esnek protokolde, öncü folikülün çapı yaklaşık 14 mm'ye ulaştığında başlanır. Sabit protokolde ise genellikle siklusun 6. gününde GnRH antagonistlerine başlanır ve hCG uygulanana kadar devam edilir (55). GnRH antagonistlerinin uygulanması ile over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişme olasılığı büyük oranda engellenmiştir.

Ovulasyonun tetiklenmesi:

Uygun sayıda ve kalitede oosit elde etmek için, dominant folikülün çapı ortalama 16-18 mm'ye ulaştığında veya her bir folikül için serum östriol düzeyi 200 pg/mL'ye geldiğinde ovulasyon tetiklenir. hCG ve/veya GnRH agonistleri kullanılabilir. Bu sayede oosit mayoz I evresini tamamlayarak mayoz II evresine geçişi sağlanmış olur. hCG, GnRH agonist protokolü uygulanan, GnRH agonistlerine yanıt vermeyen (hipotalamik amenore), OHSS riski düşük olan ve taze embriyo transferi yapılacak hastalarda tercih edilmektedir (27). GnRH agonistleri, artmış OHSS riski taşıyan hastalarda kullanılır; çünkü OHSS etyopatogenezinde hCG en önemli nedenlerden biridir. hCG ovarian VEGF miktarını arttırarak, vasküler geçirgenliği arttırır ve OHSS patofizyolojisinin gelişmesine neden olur. Bundan dolayı, GnRH antagonist protokollerinde ovulasyon tetiklenmesi için hCG yerine GnRH agonistlerinin uygulanması OHSS riskini azaltmaya yardımcı olur (58).

Oosit toplanması ve IVF:

Ovulasyon tetiklendikten 34-36 saat sonra, transvajinal ultrason rehberliğinde folikül aspirasyonu gerçekleştirilir. Oositler toplanmasının akabinde, laboratuvar ortamında çeşitli işlemlerden geçirildikten (denüdasyon) sonra spermatozoalarla birleştirilir (27). Fertilizasyon gerçekleştiğinde, inseminasyon veya ICSI işleminden 18 saat sonra zigotta iki çekirdekli pronükleus gözlemlenir. Fertilizasyondan sonra, blastomerler her 12-14 saatte bir bölünür ve bu süreç sonucunda, oosit toplanmasından ortalama 72 saat sonra embriyo 8 hücreli aşamaya ulaşır. Oosit toplanmasından 2-4 gün sonra, embriyolar 4-8 hücreli aşamaya gelir ve klivaj evresi embriyoları olarak adlandırılır. Bu embriyolar, oosit toplanmasından yaklaşık 72 saat sonra transfer edilir. Oosit toplama işleminden 5-7 gün sonra, embriyolar blastokist evresine ulaşır ve bu evredeki embriyolar 5. günde transfer edilir (55).

Taze embriyo transferinden sonra, luteal destek için 200 mg mikronize progesteron intravajinal yolla uygulanmaktadır. Donmuş embriyo transferinden sonra ise östrojen ve progesteron tedavisine devam edilmektedir. Serum hCG testi, oosit toplama işleminden en az 12 gün sonra yapılmalıdır (27).

4.GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmamız, 1 Ocak 2020- 31 Mayıs 2024 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği IVF Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

4.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

IVF Bölümü'nde infertilite nedeniyle başvuran ve DOR tanısı alıp**,** IVF ve embriyo transferi yapılan hastaların verilerinin, etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, retrospektif olarak incelenmesi yoluyla gerçekleştirildi. Bu hastalardan çalışmaya uygun 300 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Endojen gonadotropinlerin tamamen baskılanmasının ardından insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulama günündeki pre-ovulatuar folikül sayısı (PFS), antral folikül sayısına (AFS) oranlanarak FORT değeri hesaplandı (FORT = (Preovulatuar folikül sayısı / Antral folikül sayısı) × 100%) (3). Hastalar FORT indekslerine göre üç farklı gruba ayrıldı. FORT indeksi %33'ün altında olanlar grup 1, FORT % 33-%67 arasında olanlar grup 2 ve FORT>%67 olanlar grup 3'e dahil edildiler. KOS tedavisi sonrası elde edilen oosit sayısını, KOS tedavisi öncesinde var olan antral folikül sayısına bölerek Foliküler Oosit İndeksini (FOİ) hesaplandı. Hastalar FOİ indekslerine göre iki farklı gruba ayrıldı. FOİ %50' nin altında olanlar grup 1, FOİ %50 nin üstünde olanlar grup 2' ye dahil edildiler. Bunun için rutin olarak 3. gün bakılan ve kaydedilen AFC sayısı, hCG tetikleme öncesi bakılıp kaydedilen preovulatuar folikül sayısı ve OPU sırasında toplanan M2 oosit sayısı kaydedilerek hesaplama yapıldı. Tedaviye alınan hastaların rutin olarak kaydedilen yaş, VKİ, gravida, parite, abort öyküleri, bazal hormon profilleri (3. Gün folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize hormon (LH), estradiol (E2) ve anti-müllerien hormon (AMH) değerleri), uygulanan toplam gonadotropin dozu, OPU ile toplanan toplam oosit sayısı ve M2 kalitesindeki oosit sayısı, biyokimyasal gebelik sonuçları kaydedildi. Embriyo transferi sonrası 12.günde bakılan βhCG değeri> 5,4 IU/L olanların gebelik sonuçları pozitif olarak kabul edildi.

4.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri:

-18-46 yaş

-Düşük over rezervli infertil (Bologna Kriterleri'ne göre) kadınlar

-IVF- ET yapılan kadınlar

Dahil Edilmeme Kriterleri:

-Oosit gelişmeyen, siklus iptali olan (Ovaryen hiperstimülasyon riski, kötü kalitede embriyo gelişmesi, hasta uyumsuzluğu) kadınlar,

-Eşlik eden male faktör, tubal faktör, uterin faktör ya da açıklanamayan infertilite nedeniyle IVF- ET yapılan hastalar,

-Tedavi ve takip verileri çalışma parametreleri için eksik olan hastalar.

4.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışma kriterlerine uyan toplam 300 hastanın rutin jinekolojik muayenesi yapılmış, over rezerv testlerinin yapılmasının akabinde adetin 3. günü ovulasyon indüksiyon tedavisine başlanmıştır.

Tedavi Protokolü: Hastalara gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonist protokolü uygulanmıştır. Menstrüal döngünün 3. günü letrozol 5 mg ve günlük rekombinant FSH (rhFSH) enjeksiyonu tedavisi başlanmıştır. Letrazol 5 gün süreyle kullanımın akabinde kesilmiştir. Rutin transvajinal ultrasonografide en büyük folikül çapı 12-14 milimetreye ulaştığında hastalara günlük GnRH antagonisti setroreliks 0,25 mg başlanmıştır ve HCG enjeksiyonu gününe kadar devam edilmiştir. Doz düzenlemesi düzenli yapılan transvajinal ultrasonografi ile foliküllerin çapına ve kanda E2 seviyesine göre yapılmıştır. Ovaryan foliküllerin çapı 16-18 milimetreye ulaştığında hastaya recombinant insan koryonik gonadotropin (rhCG) uygulanmıştır, hCG sonrası 34-36. Saatte sedasyon ile transvajinal ultrasonografi eşliğinde 17 G iğne kullanılarak oosit aspirasyon işlemi yapılmıştır. Oosit aspirasyon işleminden elde edilen folikül sıvısından Embriyoloji Kliniği tarafından oositler ayrıştırılıp kaliteleri belirtilerek kaydedilmiştir. ICSI işlemi sonrasında embriyolar 2-3. Gün ya da 5. Gün de 2014 yılında yayınlanan Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri

Yönetmeliği esas alınarak transfer edilmiştir. Embriyo transferi sonrası 12.günde bakılan βhCG değeri> 5,4 IU/L olanların gebelik sonuçları pozitif olarak kabul edilmiştir.

4.6. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada yer alan 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.

Gebelik sonucu negatif-pozitif gruplaması ve FOI indeks sınıflamasına göre yaş, gravide, parite, BMI, AMH, FSH, Total Oosit, AFS, PFS, M2, toplam gonadotropin dozu, FORT İndeksi, FOI İndeksi değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı.

FORT indeks sınıflamasına göre yaş, gravide, parite, BMI, AMH, FSH, Total Oosit, AFS, PFS, M2, toplam gonadotropin dozu, FOI İndeksi değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi. FORT ve FOI indeks sınıflamasına göre göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ 2) test istatistiği verildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen değişkenler için gebelik sonucu negatif-pozitif referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı 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.

4.7. ETİK KURUL İZNİ

Araştırma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 07.07.2023 tarih ve 167 numaralı kararı ile etik onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmıştır. Hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin %74.3'ünde (n=223) gebelik sonucu negatif, %25.7'sinde (n=77) gebelik sonucu pozitiftir. Bireylerin yaş ortalaması 34.45±5.59 yıl, BMI ortalaması 26.82±4.61 kg/m^2 olduğu belirlenmiştir. Bireylerin gravida medyan değeri 0.0 (min:0, max:7), parite medyan değeri 0.0 (min:0, max:5) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Bireylerin Demografik Özellikleri

		TÜM HASTALAR (n=300)
Gebelik Sonucu, n (%)		
	Negatif	223 (74.3)
	Pozitif	77 (25.7)
Yaş (yıl)	Ort±SS	34.45±5.59
	Medyan (Min-Max)	35.0 (21-47)
Gravida	Ort±SS	0.47±1.02
	Medyan (Min-Max)	0.0 (0-7)
Parite	Ort±SS	0.16±0.55
	Medyan (Min-Max)	0.0 (0-5)
BMI (kg/m^2)	Ort±SS	26.82±4.61
	Medyan (Min-Max)	26.0 (18-42)

Bireylerin AMH ortalaması 0.83±0.39 µg/L, FSH ortalaması 9.29±4.63 U/L, Total Oosit ortalaması 5.31±3.59, AFS ortalaması 6.39±3.82, PFS ortalaması 5.89±2.93, M2 ortalaması 4.19±2.93, doz ortalaması 4333.83±909.25 IU'dir. Ayrıca ortalama FORT İndeksi 1.10±0.65 ve FOI İndeks ortalaması ise 0.69±0.32 olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Bireylerin Laboratuvar Değerlerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
AMH µg/L	0.83±0.39	0.87 (0.02-1.50)
FSH U/L	9.29±4.63	8.25 (0.30-36.60)
Total Oosit sayısı	5.31±3.59	5.0 (1-17)
AFS	6.39±3.82	6.0 (1-22)
PFS	5.89±2.93	6.0 (1-20)
M2 oosit sayısı	4.19±2.93	4.0 (1-15)
Toplam gonadotropin Doz (IU)	4333.83±909.25	4500.0 (900-6825)
FORT İndeksi	1.10±0.65	1.0 (0.16-6.0)
FOI İndeksi	0.69±0.32	0.66 (0.11-2.0)

Gebelik sonucuna göre yaş, gravida, parite, BMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

Tablo 3. Gebelik Sonucuna Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	GEBELİK SONUCU					
	Negatif (n=223)		**Pozitif (n=77)**		**Test İstatistiği**	
	Ort±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS**	**Medyan (Min-Max)**	**z**	**p**
Yaş (yıl)	34.78±5.76	36.0 (21-47)	33.49±5.01	34.0 (23-45)	z=1.829	0.067
Gravida	0.43±0.99	0.0 (0-7)	0.57±1.06	0.0 (0-5)	z=1.429	0.153
Parite	0.16±0.56	0.0 (0-5)	0.18±0.51	0.0 (0-3)	z=0.803	0.422
BMI (kg/m^2)	27.06±4.59	26.0 (19-42)	26.12±4.65	25.0 (18-41)	z=1.580	0.114

z:Mann Whitney U Testi

Gebelik sonucuna göre AMH, FSH, total oosit sayısı, AFS, PFS, M2, total gonadotropin dozu, FORT indeksi, FOI indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05)

Tablo 4. Gebelik Sonucuna göre Kıyaslama

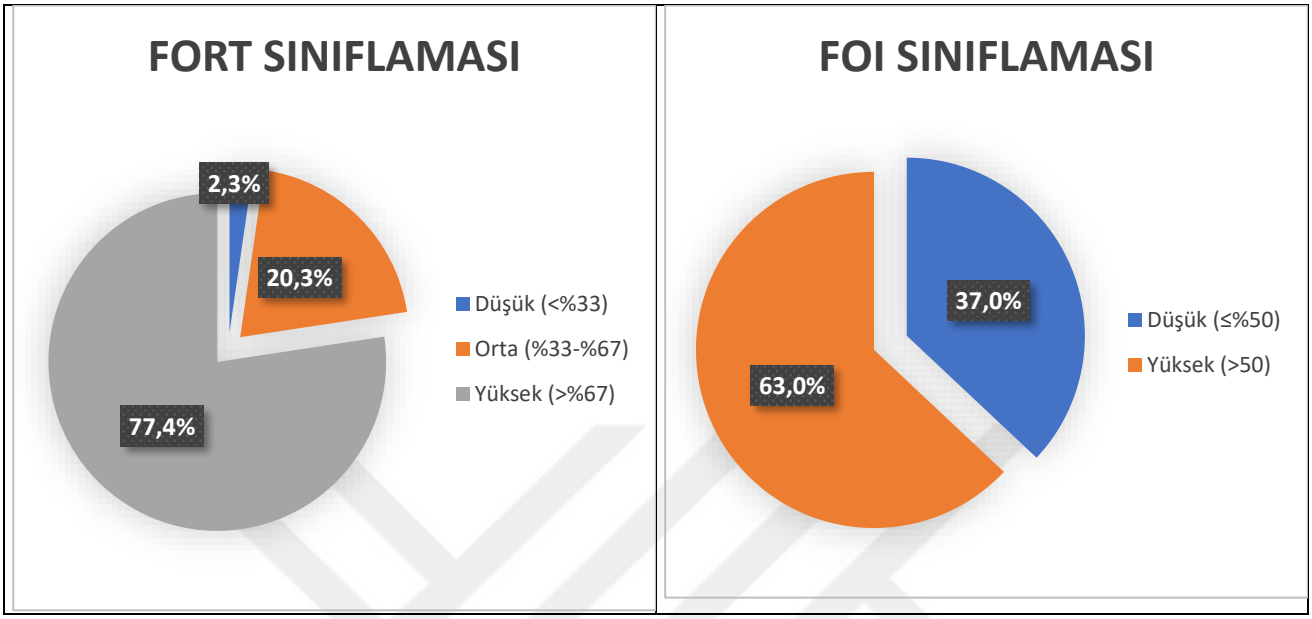
	GEBELİK SONUCU					
	Negatif (n=223)		Pozitif (n=77)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z	p
AMH µg/L	0.81±0.39	0.87 (0.02-1.49)	0.88±0.38	0.90 (0.16-1.50)	z=1.317	0.188
FSH U/L	9.52±5.03	8.46 (0.30-36.60)	8.59±3.16	7.63 (2.10-17.90)	z=0.991	0.322
Total Oosit sayısı	5.31±3.72	5.0 (1-17)	5.31±3.24	5.0 (1-17)	z=0.519	0.604
AFS	6.40±3.98	6.0 (1-22)	6.36±3.34	6.0 (1-22)	z=0.509	0.611
PFS	5.78±3.02	5.0 (1-20)	6.22±2.66	6.0 (1-13)	z=1.797	0.072
M2 oosit sayısı	4.17±3.08	3.0 (1-15)	4.27±2.45	4.0 (1-10)	z=1.127	0.260
Doz (IU)	4380.72±884.97	4500.0 (900-6750)	4198.05±969.41	4500.0 (1350-6825)	z=1.443	0.149
FORT İndeksi	1.11±0.71	1.0 (0.16-6.0)	1.08±0.42	1.0 (0.25-2.50)	z=0.957	0.339
FOI İndeksi	0.68±0.32	0.66 (0.11-2.0)	0.70±0.31	0.66 (0.16-1.50)	z=0.390	0.696

z:Mann Whitney U Testi

FORT indeksi sınıflamasına göre bireylerin %2.3'ü (n=7) düşük (FORT indeksi <%33), %20.3'ü (n=61) orta (FORT indeksi %33-%67), %77.4'ü (n=232) yüksek (FORT indeksi >%67) grubunda olduğu belirlenmiştir. Ayrıca FOI sınıflamasına göre bireylerin %37.0'si (n=111) düşük (FOİ indeksi ≤%50), %63.0'ü (n=189) yüksek (FOİ indeksi >%50) grubundadır (Tablo 5).

Tablo 5. FORT ve FOI Sınıflaması Dağılımı

	n (%)
FORT Sınıflaması	
Düşük (<%33)	7 (2.3)
Orta (%33-%67)	61 (20.3)
Yüksek (>%67)	232 (77.4)
FOI Sınıflaması	
Düşük (≤%50)	111 (37.0)
Yüksek (>%50)	189 (63.0)



Şekil 1. FORT ve FOI Sınıflaması Dağılımı

Parite sayısı açısından FORT indeks grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (χ^2=7.562, p=0.023). Bütün gruplarda medyan parite sayısı 0.0 olarak bulunurken, düşük grubunda 0-1 aralığında, orta grubunda 0-2 aralığında, yüksek grubunda 0-5 aralığındadır. Parite değerleri bakımından FORT indeks sınıflaması ikili karşılaştırmalarında; orta ve düşük grupları arasında, yüksek ve düşük grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.019, p=0.049). FORT indeks sınıflamasına göre yaş, gravida, BMI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. FORT İndeks Sınıflamasına Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	FORT				
	Düşük (<%33) (n=7)	**Orta (%33-%67) (n=61)**	**Yüksek (>%67) (n=232)**	**Test İstatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**$\chi 2$**	**p**
Yaş (yıl)	34.43±7.48 32.0 (27-46)	34.89±5.49 36.0 (23-46)	34.33±5.59 35.0 (21-47)	$\chi 2$=0.668	0.716
Gravida	0.43±0.53 0.0 (0-1)	0.43±0.78 0.0 (0-3)	0.48±1.07 0.0 (0-7)	$\chi 2$=0.595	0.743
Parite	0.43±0.53 0.0 (0-1)[a]	0.10±0.39 0.0 (0-2)[b]	0.17±0.58 0.0 (0-5)[b]	$\chi 2$=7.562	**0.023**
BMI (kg/m^2)	23.86±3.44 23.0 (19-30)	27.03±5.17 25.6 (21-42)	26.85±4.47 26.1 (18-41)	$\chi 2$=3.634	0.163

χ^2:Kruskal Wallis Testi, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

FORT indeks sınıflaması düşük olan bireylerin AMH ortalaması 0.80±0.39, orta olan bireylerin AMH ortalaması 0.91±0.36 µg/L, yüksek olan bireylerin AMH ortalaması 1.08±0.30 µg/L olduğu belirlenmiştir. FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ^2=6.292, p=0.043). AMH değerleri bakımından FORT indeks sınıflaması ikili karşılaştırmalarında yüksek ve düşük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.049).

FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin total oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ^2=9.026, p=0.011). FORT indeks sınıflaması düşükten yüksek gruplara gittikçe total oosit ortalaması artmaktadır. Total oosit sayısı bakımından FORT indeks sınıflaması ikili karşılaştırmalarında yüksek ve orta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.011).

FORT indeks sınıflaması düşük olan bireylerin AFS ortalaması 14.00±7.83, orta olan bireylerin AFS ortalaması 8.57±4.86, yüksek olan bireylerin AFS ortalaması 5.59±2.74'tür. FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin AFS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ^2=28.061 p<0.001). AFS değerleri bakımından FORT indeks sınıflaması ikili

karşılaştırmalarında yüksekve düşük gruplar arasında, yüksek ve orta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.008, p<0.001).

FORT indeks sınıflaması düşük olan bireylerin PFS ortalaması 3.86±2.54, orta olan bireylerin PFS ortalaması 4.51±2.53, yüksek olan bireylerin PFS ortalaması 6.32±2.91'dir. FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin PFS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ^2=25.372, p<0.001). PFS değerleri bakımından FORT indeks sınıflaması ikili karşılaştırmalarında yüksek ve orta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p<0.001).

FORT indeks sınıflaması düşük olan bireylerin M2 oosit sayısı ortalaması 3.87±2.58, orta olan bireylerin M2 oosit sayısı ortalaması 5.13±3.53, yüksek olan bireylerin M2 oosit sayısı ortalaması 6.71±5.09 olduğu belirlenmiştir. FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin M2 oosit sayısı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ^2=7.365, p=0.025). M2 değerleri bakımından FORT indeks sınıflaması ikili karşılaştırmalarında yüksek ve orta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.017).

FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin FOI indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (χ^2=8.645, p=0.013). FORT indeks sınıflaması düşükten yüksek gruplara doğru gittikçe FOI indeks ortalaması artmaktadır. FOI indeks değerleri bakımından FORT indeks sınıflaması ikili karşılaştırmalarında yüksek ve orta gruplar arasında, düşük ve yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.020, p=0.049).

FORT indeksi sınıflamasına göre siklusun 3. günü bakılan serum FSH seviyesi, toplam gonadotropin dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. FORT İndeks Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	FORT				
	Düşük (<%33) (n=7)	**Orta (%33-%67) (n=61)**	**Yüksek (>%67) (n=232)**	**Test İstatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**$\chi 2$**	**p**
AMH µg/L	0.80±0.39 0.83 (0.02-1.48)[b]	0.91±0.36 0.93 (0.30-1.50)[a,b]	1.08±0.30 1.16 (0.41-1.34)[a]	$\chi 2$=6.292	**0.043**
FSH U/L	9.44±3.52 8.67 (5.47-14.50)	9.35±5.41 8.13 (2.40-35.40)	9.26±4.46 8.25 (0.30-36.60)	$\chi 2$=0.236	0.889
Total oosit sayısı	4.92±3.30 4.0 (1-17)[b]	6.49±3.95 6.0 (1-16)[a]	7.86±6.41 5.0 (1-16)[a,b]	$\chi 2$=9.026	**0.011**
AFS	14.00±7.83 16.0 (4-22)[a]	8.57±4.86 8.0 (2-22)[a]	5.59±2.74 5.0 (1-15)[b]	$\chi 2$=28.061	**<0.001**
PFS	3.86±2.54 4.0 (1-7)[a,b]	4.51±2.53 4.0 (1-12)[a]	6.32±2.91 6.0 (2-20)[b]	$\chi 2$=25.372	**<0.001**
M2 oosit sayısı	3.87±2.58 3.0 (1-13)[b]	5.13±3.53 4.0 (1-15)[a]	6.71±5.09 5.0 (1-15)[a,b]	$\chi 2$=7.365	**0.025**
Doz (IU)	3546.43±1492.93 3300 (1350-4050)	4354.10±1047.45 4500 (900-6750)	4352.26±841.43 4500 (1800-6825)	$\chi 2$=3.275	0.194
FOI İndeksi	0.47±0.23 0.50 (0.12-0.75)[a,b]	0.60±0.28 0.66 (0.15-1.30)[a]	0.71±0.33 0.66 (0.11-2.00)[b]	$\chi 2$=8.645	**0.013**

χ^2:Kruskal Wallis Testi, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

FORT indeks sınıflaması düşük olan bireylerin %28.6'sının (n=2) gebelik sonucu pozitif, FORT indeks sınıflaması orta olan bireylerin %11.5'nin (n=7) pozitif, FORT indeks sınıflaması yüksek olan bireylerin %29.3'nün (n=68) pozitif olduğu belirlenmiştir. FORT indeks sınıflamasına göre gebelik sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi 2$=8.084, p=0.018) (Tablo 8).

Tablo 8. FORT İndeks Sınıflamasına Göre Gebelik Sonucu Karşılaştırılması

	FORT				
	Düşük (<%33) (n=7)	Orta (%33-%67) (n=61)	Yüksek (>%67) (n=232)	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p
Gebelik Sonucu					
Negatif	5 (71.4)	54 (88.5)	164 (70.7)	χ2=8.084	**0.018**
Pozitif	2 (28.6)	7 (11.5)	68 (29.3)		

χ^2:Ki kare Testi

FOI indeks sınıflamasına göre yaş, gravida, parite, BMI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. FOI İndeksi Sınıflamasına Göre Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	FOI			
	Düşük (≤ %50) (n=111)	Yüksek (>%50) (n=189)	Test İstatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z	p
Yaş (yıl)	34.72±5.73 36.0 (23-47)	34.29±5.52 35.0 (21-46)	z=0.675	0.500
Gravida	0.50±1.13 0.0 (0-7)	0.44±0.93 0.0 (0-5)	z=0.029	0.977
Parite	0.17±0.54 0.0 (0-4)	0.16±0.55 0.0 (0-5)	z=0.380	0.704
BMI (kg/m^2)	27.31±4.91 26.0 (19-42)	26.53±4.42 26.0 (18-41)	z=1.253	0.210

z:Mann Whitney U Testi

FOI indeks sınıflaması düşük olan bireylerin FSH ortalaması 10.02±4.89 U/L, yüksek olan bireylerin FSH ortalaması 8.85±4.43 U/L olduğu belirlenmiştir. FOI indeks sınıflamasına göre bireylerin FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=2.337, p=0.019). FOI indeks sınıflaması düşük olan bireylerin total oosit sayısı ortalaması 3.62±2.74, yüksek olan bireylerin total oosit sayısı ortalaması 6.30±3.68'dir. FOI indeks sınıflamasına göre

bireylerin total oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=6.866, p<0.001). FOI indeks sınıflamasına göre bireylerin M2 oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=10.015, p<0.001). FOI sınıflaması yüksek olan bireylerin M2 oosit sayısı ortalaması, FOI sınıflaması düşük olan bireylere göre daha yüksektir. FOI indeks sınıflaması düşük olan bireylerin FORT İndeksi ortalaması 0.96±0.42, yüksek olan bireylerin FORT indeksi ortalaması 1.18±0.74 olduğu belirlenmiştir. FOI indeks sınıflamasına göre bireylerin FORT indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z=2.384, p=0.017). FOI indeks sınıflamasına göre AMH, AFS, PFS, toplam gonadotropin dozu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10. FOI İndeks Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	FOI			
	Düşük (≤ %50) (n=111)	**Yüksek (>%50) (n=189)**	**Test İstatistiği**	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	**Ort±SS Medyan (Min-Max)**	**z**	**p**
AMH µg/L	0.78±0.41 0.80 (0.03-1.50)	0.86±0.37 0.90 (0.02-1.49)	z=1.658	0.097
FSH U/L	10.02±4.89 9.10 (2.40-35.40)	8.85±4.43 7.84 (0.30-36.60)	z=2.337	**0.019**
Total Oosit sayısı	3.62±2.74 3.0 (1-16)	6.30±3.68 6.0 (1-17)	z=6.866	**<0.001**
AFS	6.48±4.05 5.0 (2-22)	6.34±3.69 6.0 (1-22)	z=0.238	0.812
PFS	5.61±3.08 5.0 (1-20)	6.06±2.84 6.0 (1-17)	z=1.787	0.074
M2 oosit sayısı	2.26±1.58 2.0 (1-10)	5.33±2.95 5.0 (1-15)	z=10.015	**<0.001**
Doz (IU)	4283.33±922.91 4500.0 (900-6300)	4363.49±902.28 4500.0 (1800-6825)	z=0.133	0.894
FORT İndeksi	0.96±0.42 1.0 (0.25-2.50)	1.18±0.74 1.0 (0.16-6.00)	z=2.384	**0.017**

z:Mann Whitney U Testi

FOI indeks sınıflamasına göre gebelik sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (χ2=0.018, p=0.893) (Tablo 11).

Tablo 11. FOI İndeks Sınıflamasına Göre Gebelik Sonucu Karşılaştırılması

	FOI			
	Düşük (≤ %50) (n=111)	**Yüksek (>%50) (n=189)**	**Test istatistiği**	
	n (%)	**n (%)**	**χ^2**	**p**
Gebelik Sonucu				
Negatif	83 (74.8)	140 (74.1)	χ2=0.018	0.893
Pozitif	28 (25.2)	49 (25.9)		

χ^2:Ki kare Testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kullanılan ultrasonografi ve biyokimyasal belirteçlerin IVF başarısını öngörmede faydalı olabileceğini ortaya koymayı hedefledik. Düşük over rezervi tanısı ile IVF-ICSI yapılan hastalarda tedavi öncesi elimizdeki biyokimyasal değerlerin, ultrason ve laboratuvar verileri ile elde ettiğimiz formülizasyonların gebelik sonuçları ile ilişkisini araştırdık. Serum FSH, AMH seviyelerinin, AFS, PFS, M2 oosit sayısı, tedavide kullanılan toplam gonadotropin dozu, FORT, FOİ ile gebelik sonuçlarının anlamlı ilişkisi olmadığı ancak yüksek FORT indeksinin biyokimyasal olarak tespit edilen gebelik ile ilişkisi olduğunu ortaya koyduk.

Literatürde; Grynberg ve ark., FORT'un gonadotropinlere karşı over yanıtını nicel ve nitel bir gösterge olarak potansiyel kullanımını ve POSEDION kriterlerinin uygulanabilirliği üzerindeki olası etkilerini araştırmışlardır. FORT indeksinin, FSH'ye karşı azalmış duyarlılığı olan kadınları gösterebileceğini ve hiporesponder hastalar için tedavi protokolü, gonadotropin ve stimülasyon dozlarının belirlenmesine rehberlik etmek için kullanılmasının gerektiğini ifade etmişlerdir (62).

Literatürde; Gallot ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre, açıklanamayan infertilite tanısıyla IVF uygulanan 322 hastada düşük FORT indeksinden yükseğe doğru gittikçe AFS' da anlamlı bir azalma olduğunu (16.6+0.3, 15.1+0.4 ve 14.0+0.4; p <0.001); PFS' de (5.4+0.1, 7.5+0.2 ve 9.7+0.3; p <0.001), toplam oosit sayısında (8.6+0.4, 10.3+0.4 ve 11.8+0.6; p<0,001), M2 oosit sayısında (7.4+0.4, 8.7+0.3 ve 10.0+0.6; p<0,001) anlamlı bir artış saptanmıştır (60). Hassan ve ark.'nın açıklanamayan infertilite tanılı IVF uygulanan 303 hasta ile yaptığı bir çalışmada, düşük FORT indeksinden yükseğe doğru gittikçe AFS'da (16.7 ± 3.4, 14.4 ± 4.5 ve 11.4 ± 3.2; p<0.001) anlamlı bir azalma; PFS' de (6.1 ± 1.6, 7.6 ± 2.3 ve 8.9 ± 2.4; p<0.001), total oosit sayısında (5.4 ± 1.5, 6.8 ± 2.3 ve 7.4 ± 2.1; p<0.001), M2 oosit sayısında (4.5 ± 1.7, 5.6 ± 2.4 ve 6.2 ± 2.0; p<0.001) anlamlı bir artış saptanmıştır (2). Zhang ve ark.'nın PCOS ve non- PCOS tanılı IVF+ ET yapılan hasta gruplarında toplam 1643 siklus ile yaptıkları çalışmada, düşük FORT indeksinden yükseğe ilerledikçe AFS (22.36 ± 5.86, 19.86 ± 5.72 ve 16.44 ± 4.94; p<0.001) anlamlı bir şekilde azaldığını, PFS (7.93 ± 2.92, 11.79 ± 3.27 ve 15.10 ± 4.89; p<0.001), total oosit (12.04 ± 7.54, 15.63 ± 7.08 ve 17.21 ± 7.66; p<0.001) anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. PKOS tanılı hastalarda oosit kalitesinin orta FORT indeksi grubunda en yüksek, yüksek ve düşük FORT indeksi grubunda ise daha düşük olduğu bulunmuştur (p<0,001). PKOS tanılı olmayan hastalarda ise klinik gebelik oranları, oosit kalitesi ve implantasyon oranlarının yüksek FORT indeksi grubunda daha yüksek

olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, klinik gebelik elde eden ve etmeyen hastaların FORT ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (61). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışma grubumuzu düşük over rezervli hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda; düşük FORT indeksi olan gruptan yüksek indekse doğru gittikçe AFS'da (14.00±7.83, 8.57±4.86 ve 5.59±2.74; p<0.001) anlamlı bir azalma saptandı. PFS'da (3.86±2.54, 4.51±2.53 ve 6.32±2.91; p<0.001), total oosit sayısında (4.92±3.30, 6.49±3.95 ve 7.86±6.41; p<0.011), M2 oosit sayısında (3.87±2.58, 5.13±3.53 ve 6.71±5.09; p<0.025) anlamlı bir artış saptandı. Düşük FORT indeks grubundan yüksek FORT indeks grubuna gittikçe antral folikül sayısında (AFS) azalma, PFS, M2 oosit ve total oosit sayısında artış izlendi. Bu sonuçların literatür ile benzer şekilde anlamlı sonuçlar olduğu tespit edildi.

Gallot ve ark.'nın yaptığı çalışmada, klinik gebelik oranlarında düşük FORT indeksinden yüksek indekse ilerledikçe (%33.3, %51.2 ve %55.7; p<0.004) anlamlı şekilde artış izlenmiştir (60). Hassan ve ark.'nın yaptığı çalışmada, düşük FORT indeksinde yüksek indekse doğru ilerledikçe kinik gebelik oranlarında (%29, %45 ve %59, p<0.001) anlamlı bir artış izlenmiştir (2). Zhang ve ark. çalışmasında da, düşük FORT indeksinden yüksek indekse doğru ilerledikçe klinik gebelik oranlarında (%46.27 ,%53.80 ve %55.86; p: 0.012) anlamlı bir artış izlenmiştir (61). Bizim çalışmamızda IVF başarısı olarak biyokimyasal gebelik oranı göz önünde bulunduruldu ve biyokimyasal gebelik oranlarında düşük FORT indeksinden yüksek indekse doğru ilerledikçe (%28.6 , %11.5ve %29.3; p:0.018) literatür ile benzer şekilde anlamlı bir artış izlenmiştir.

Alviggi ve ark. yaptıkları bir çalışmada, geleneksel over rezervi göstergeleriyle karşılaştırıldığında, FOI' nin dışarıdan uygulanan gonadotropinlere yanıt olarak foliküler büyümenin dinamik doğasını iyi bir şekilde yansıtabileceğini savunmuşlardır. Özellikle düşük FOI değerlerinin, KOS sırasında sadece mevcut antral foliküllerin bir kısmının kullanıldığını gösterdiğini, bu durumun da over yanıtını artırmak (FSH dozunu artırma ve/veya LH ekleme gibi) ve dolayısıyla genel prognozu iyileştirmek için terapötik fırsatlar olabileceğini ifade etmişlerdir (3).

Li ve ark.'nın 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, 4323 taze embriyo transferi uyguladığı olguları FOI değerine göre düşük (<0.7), orta (0.7-0.9) ve yüksek (>0.9) olmak üzere üç gruba ayrılarak, grupların klinik gebelik sonuçlarını karşılaştırmıştır. FOI değeri düşük gruptan yüksek gruba doğru ilerledikçe elde edilen M2 oosit sayısında (5.86 ± 3.19, 9.20 ± 3.79 ve 11.29 ± 4.32; p<0.001), klinik gebelik oranlarında (%47.28, %51.78 ve %51.57; p=0.026) anlamlı bir artış tespit

etmişlerdir. Fakat klinik gebeliği predikte edebilecek bir cut off değeri hesaplanamamıştır (65). Bizim çalışmamızda da, düşük FOI değeri olan gruptan yüksek gruba doğru ilerledikçe elde edilen total oosit sayısında (3.62±2.74, 6.30±3.68; p<0.001), M2 oosit sayısında (2.26±1.58, 5.33±2.95; p<0.001) anlamlı bir artış saptandı, biyokimyasal gebelik oranlarında (%25.2, %25.9; p:0.893) ise anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Carosso ve ark.'nın yaptığı bir retrospektif çalışmada, yaşça büyük kadınlarda (yaş>39), açıklanamayan infertilite tanılı çiftlerde üç IVF göstergesinin (FORT, FOI ve OSI (ovaryan stimülasyon index) canlı doğum elde etme açısından predikte etme gücü değerlendirilmiştir. FOI, FORT ve OSI, kendi hesaplamalarında kullanılan parametrelerle (toplanan oosit sayısı, AFS, PFS, FSH toplam dozu) kıyasla canlı doğum ile daha güçlü veya daha bilgilendirici bir ilişki göstermemiştir. Kadın yaşının ise IVF tedavisinde canlı doğum için en güvenilir öngörücü olduğu belirlenmiştir (63). Bizim çalışmamızda benzer şekilde FORT ve FOİ parametreleri birlikte değerlendirilmiş, ancak Carosso ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak yüksek FORT indeksi grubunda gebelik başarısının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız aynı klinik ve labaratuvar ekibi ile tek merkezde gerçekleştirilmiştir. Hastaların tümüne over stimülasyonunda GnRH antagonist protokolünün uygulanmış olması, sadece düşük over rezervi tanılı homojen bir grupta yapılması, FOI ve FORT indekslerinin birlikte değerlendirildiği ilk araştırma olması, bu çalışmanın üstünlükleridir. Ancak çalışmamızın retrospektif dizaynı ve klinik gebelik veya canlı doğum sonuçlarından ziyade biyokimyasal gebelik sonuçlarının baz alınarak istatistiksel analizlerin yapılması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Bazal FSH seviyesi, AMH seviyesi ve AFS dahil olmak üzere çeşitli over rezerv biyobelirteçleri, stimülasyona over yanıtı, IVF başarısını tahmin edebilmek için günümüze kadar kullanılmasına rağmen, bu testlerin bazı kısıtlılıkları nedeniyle pratik uygulamadaki faydaları tartışmalıdır. Son yıllarda da daha karmaşık ve kantitatif biyobelirteçler olan FORT ve FOI gibi indeksler IVF başarısını ortaya koymak için araştırılmıştır.

Biz de FOI ve FORT gibi indekslerin IVF başarısını öngörmede faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Literatürde bu indeksler ile yapılan araştırmalar kısıtlıdır. FORT ve FOI indekslerinin IVF başarısını öngörmedeki etkinliğinin saptanması için çok daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Düşük over rezervi tanısı ile IVF-ET yapılan 300 hastada tedavi sonucu elde edilen biyokimyasal gebelik oranlarının, AFS, PFS, AMH, FSH, total oosit sayısı, M2 oosit sayısı, FORT indeksi ve FOİ değeri ile kıyaslanarak, IVF-ET tedavi başarısını ile arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmaya göre;

- Gebelik sonucuna göre AMH, FSH, total oosit sayısı, AFS, PFS, M2, kullanılan toplam gonadotropin dozu, FOI değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.
- FORT indeksi düşük gruptan yüksek gruba doğru ilerledikçe gebelik sonucu pozitiflik oranı anlamlı şekilde artmaktadır.
- FORT indeks sınıflaması düşük gruptan yüksek gruba doğru gittikçe FOI değeri ortalaması artmaktadır.
- Parite sayısı açısından FORT indeksi grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Düşük FORT indeksi grubundan yüksek FORT indeksi grubuna doğru gittikçe parite sayısı artmaktadır.
- FORT indeksine göre gruplar arasında yaş, gravida, BMI değerleri açısından anlamlı bir farklılık yoktur.
- FORT indeksi sınıflamasına göre bireylerin AMH değerleri indeks düşükten yükseğe ilerledikçe arttığı bulunmuştur.
- FORT indeks sınıflaması düşükten yükseğe gittikçe total oosit ortalaması artmaktadır.
- FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin AFS değeri indeks düşükten yükseğe ilerledikçe azaldığı gösterilmiştir.
- FORT indeks sınıflaması düşükten yükseğe gittikçe PFS ortalaması artmaktadır.
- FORT indeks sınıflamasına göre bireylerin M2 oosit sayısı indeks düşükten yükseğe ilerledikçe artmaktadır.
- FORT indeksi sınıflamasına göre FSH, kullanılan toplam gonadotropin dozu açısından anlamlı bir farklılık yoktur.
- FOI indeks sınıflamasına göre yaş, gravida, parite, BMI değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

- FOI indeksi düşük olan bireylerin FSH ortalamasının yüksek FOI' ye göre daha yüksektir.
- FOI indeksi yüksek olan hastaların total oosit sayısı ve M2 oosit sayısı indeksi düşük olan hastalarla kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir.
- FOI indeks sınıflamasına göre AMH, AFS, PFS, Doz değerleri açısından anlamlı bir fark yoktur

7. KAYNAKLAR

1. Clinic, S.A.C. (no date) *Poor ovarian reserve : Journal of human reproductive sciences, LWW*.Availableat:https://journals.lww.com/jhrs/fulltext/2016/09020/poor_ovarian_reserve.2.aspx (Accessed: 09 July 2024).

2. Hassan A, Kotb M, AwadAllah A, et al. Follicular output rate can predict clinical pregnancy in women with unexplained infertility undergoing IVF/ICSI: a prospective cohort study. Reprod Biomed Online. 2017;34(6):598-604.

3. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, et al. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and ıts new proposed marker-The Follicle-to-Oocyte (FOI) Index. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:589.

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

5. Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed). Br Med J (Clin Res Ed); 1985;291(6510):1693-7. DOI: 10.1136/BMJ.291.6510.1693

6. Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy. (1979, July 1). PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/456633/

7. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 2];99(1):63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095139/

8. Estimates of human fertility and pregnancy loss - PubMed [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774277/

9. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. Lancet [Internet]. 2000 Jun 3 [cited 2022 Nov 19];355(9219):1928–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859034/

10. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstetrics and gynecology [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Dec 4];103(1):51–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14704244/

11. Willis MD, Orta OR, Ncube C, Wesselink AK, Đoàn LN, Kirwa K, et al. Association Between Neighborhood Disadvantage and Fertility Among Pregnancy Planners in the US. JAMA Netw Open. JAMA Netw Open; 2022;5(6):E2218738. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.18738

12. Snow, M., Vranich, T. M., Perin, J., & Trent, M. (2022). Estimates of infertility in the United States: 1995–2019. Fertility and Sterility, 118(3), 560–567. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.05.018

13. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Giudice L, Gracia C, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril. Fertil Steril; 2015;103(3):e9-17. DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2014.12.093

14. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. Obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol; 2015;125(1):268-73. DOI: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.EC

15. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Dec 9];103(6):e44–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25936238/

16. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 2013; 156. www.nice.org.uk/guidan- ce/ cg156.

17. Pfeifer S, Butts S, Fossum G, Gracia C, la Barbera A, Mersereau J, et al. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertil Steril [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Dec 2];107(1):52– 8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228319/

18. Strissel PL, Oppelt P, Cupisti S, Stiegler E, Beckmann MW, Strick R. Assessment of pituitary and steroid hormones and members of the TGF-beta superfamily for ovarian function in patients with congenital uterus and vaginal aplasia (MRKH syndrome). Horm Metab Res [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 2];41(5):408–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19101883/

19. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. J Pediatr [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 2];137(4):455–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035820/

20. World Health Organisation. WHO laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 1999; Cambridge University Press.

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

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

23. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG [Internet]. 2001 Aug [cited 2022 Dec 2];108(8):822–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510707/

24. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertil Steril [Internet]. 54 2004 [cited 2022 Dec 2];82(5):1264–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533340/

25. Kambic R, Gray RH. Interobserver variation in estimation of day of conception intercourse using selected natural family planning charts. Fertil Steril [Internet]. 1989 [cited 2022 Dec 2];51(3):430–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2920843/

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

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

28. McLaren JF. Infertility evaluation. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Dec 3];39(4):453–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182553/

29. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Mol BWJ, Habbema JDF, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: A meta-analysis. Fertil Steril [Internet]. 2003 May 1 [cited 2022 Dec 3];79(5):1091–100. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12738501/

30. Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB, Bustillo M, Lapinski R, Grunfeld L. An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril [Internet]. 1996 [cited 2022 Dec 9];65(3):588–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774292/

31. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 2006;12(6):685-718.

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

33. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 3]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589666/

34. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Hum Reprod Update [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 3];20(3):370–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24430863/

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

36. Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce JC. The value of anti-Mullerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments. Hum Reprod [Internet]. 2012 [cited 2022 Dec 3];27(6):1829– 39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473395/

37. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Dec 3];92(5):1586–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930213/

38. Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, Anderson R, McConnachie A, Messow CM. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. Fertil Steril [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 3];101(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220704/

39. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. Hum Reprod [Internet]. 2012 [cited 2022 Dec 3];27(10):3085–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777530/

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

41. Rosencrantz MA, Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Donohue M, Chang RJ. Comparison of inhibin B and estradiol responses to intravenous FSH in women with polycystic ovary syndrome and normal women. Hum Reprod [Internet]. 2010 [cited 2022 Dec 3];25(1):198–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850592/

42. Bergh PA, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. Fertil Steril [Internet]. 1999 Jul [cited 2022 Dec 3];72(1):63–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428149/

43. Evaluation of Infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction. (2000). PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905247/

44. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012;13(3):196-203.

45. Deb S, Campbell BK, Clewes JS, et al. Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):216-222.

46. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, et al. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. Fertil Steril. 2006;86(4):807-818.

47. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012;13(3):196-203.

48. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, et al. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. BJOG. 2004;111(12):1313-1321.

49. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. Fertil Steril [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Dec 3];95(7):2171–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21457959/

50. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2016 Jun 25 [cited 2022 Dec 3];387(10038):2622–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132052/

51. Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. Am J Obstet Gynecol. Am J Obstet Gynecol; 1971;110(5):746-61. DOI: 10.1016/0002-9378(71)90271-7

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

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

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

55. Jacqueline Ho, MD. (2023). In vitro fertilization: Procedure. In Robert L Barbieri, MD. (Ed.), UpToDate, March 31, 2023 from https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilizationprocedure?sectionName=Assessment%20of%20ovarian%20reserve&search=infertility%20treatmen&topicRef=7404&anchor=H3650991686&source=see_link#H2735347983

56. Esteves SC, Humaidan P, Alviggi C, Fischer R. The novel POSEIDON stratification of « Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology » and its proposed marker of successful outcome. F1000Res. Faculty of 1000 Ltd; 2016;5. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.10382.1/DOI

57. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. Hum Reprod; 2016;31(5):926-37. DOI: 10.1093/HUMREP/DEW027

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

59. Shima K, Kitayama S, Nakano R. Gonadotropin binding sites in human ovarian follicles and corpora lutea during the menstrual cycle. Obstet Gynecol. 1987;69(5):800-806.

60. Gallot V, Berwanger da Silva AL, Genroet V, et al. Antral follicle responsiveness to folliclestimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. Hum Reprod. 2012;27(4):1066-1072.

61. Zhang N, Hao CF, Zhuang LL, et al. Prediction of IVF/ICSI outcome based on the follicular output rate. Reprod Biomed Online. 2013;27(2):147-153.

62. Grynberg, M.; Labrosse, J. Understanding Follicular Output Rate (FORT) and Its Implications for POSEIDON Criteria. Front. Endocrinol. 2019, 10, 246.

63. Carosso, A. R., Van Eekelen, R., Revelli, A., Canosa, S., Mercaldo, N., Benedetto, C., & Gennarelli, G. (2022). Women in Advanced Reproductive Age: Are the Follicular Output Rate, the Follicle-Oocyte Index and the Ovarian Sensitivity Index Predictors of Live Birth in an IVF Cycle? *Journal of Clinical Medicine*, *11*(3), 859. https://doi.org/10.3390/jcm11030859

64. Humaidan, P., Alviggi, C., Fischer, R., & Esteves, S. C. (2016). The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Research, 5, 2911. https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1

65. Li, P., & Chen, Z. (2022). Association of follicle-to-oocyte index and clinical pregnancy in IVF treatment: A retrospective study of 4,323 fresh embryo transfer cycles. Frontiers in Endocrinology, 13. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973544

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

67. Boitrelle, F., Shah, R., Saleh, R., Henkel, R., Kandil, H., Chung, E., Vogiatzi, P., Zini, A., Arafa, M., & Agarwal, A. (2021). The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. Life, 11(12), 1368. https://doi.org/10.3390/life11121368

68. Wendy Kuohung, MD, & Mark D Hornstein, MD. (2021). Female infertility: Treatments. In Robert L Barbieri, MD (Ed.), UpToDate. March 19, 2023, from 55 https://www.uptodate.com/contents/femaleinfertilitytreatments?search=infertility&topicRef=7396&source=see_link#H1