



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**IVF SIKLUSLARINDA OVARYEN STİMÜLASYONA
YANITIN BASAL SERUM DEHİDROEPIANDROSTERON
SÜLFAT (DHEAS) SEVİYELERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SİBEL KONCA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İSMAİL GÜLER

ANKARA

AĞUSTOS 2022



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**IVF SIKLUSLARINDA OVARYEN STİMÜLASYONA
YANITIN BASAL SERUM DEHİDROEPIANDROSTERON
SÜLFAT (DHEAS) SEVİYELERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SİBEL KONCA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İSMAİL GÜLER

ANKARA

AĞUSTOS 2022

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, tüm bilgilerini bizlerle paylaşmaya hazır olan, her türlü sorunda sabırla hatalarımı düzenleyen, asistanlık süreci boyunca gerek çalışma disiplini, gerekse akademik yönünü her zaman örnek aldığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. İsmail Güler’e çok teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımdaki 4 buçuk senemde burayı benimsememi sağlayan, babacan tavırlarıyla tüm asistanların gönlünde taht kuran, yeri geldiğinde bizleri bizlerden daha çok düşünüp eğitimimiz için sürekli çabalayan, varlığının hepimizde güven duygusu yarattığı ve çok sevdiğim, saygı duyduğum sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Erdem’ e ve diğer çok değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Geçirdiğim 4 senelik zaman zarfında ailemden çok vakit geçirdiğim, artık ikinci bir aile gibi gördüğüm, kimi zaman beraber gülüp kimi zaman beraber ağladığım başta eşkıdemlilerim Uzm. Dr. Elif Çetin’e, Uzm. Dr. Gulchin Abdullah’ a ve birlikte aile gibi hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, başım sıkıştığında yardıma koşan, varlığı güven veren, bana her konuda destek olan, birer abi ve abla gibi olan tüm uzmanlarımıza teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en çok emeği olan, başta iyi bir insan ve iyi bir doktor olmak için çabalamamın gerekçesi olan, erken kaybetsem bile varlığını hep yanımda hissettiğim, en büyük özlemim olan rahmetli canım babam Mustafa Konca başta olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. İNFERTİLİTE	5
2.1.1.İnfertilite Tanımı	5
2.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi.....	5
2.1.3. Anamnez	6
2.1.4. Fizik Muayene.....	7
2.1.5.Tanısal Testler	8
Terminoloji.....	9
Tanım	9
Normozoospermi	9
Referans değer aralığında normal ejakülat.....	9
Oligozoospermi	9
Düşük konsantrasyonda ejakülat	9
Azoospermi	9

Spermatazoa bulunmaması.....	9
Aspermi.....	9
Ejekülat olmaması	9
Astenozoospermi	9
Hareket azlığı olması	9
Teratozoospermi	9
Morfolojik açıdan normal kabul edilen düzeyin altında olması.....	9
2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	15
2.2.2.Açıklanamayan İnfertilite	23
2.3 YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ.....	23
2.3.1 In Vitro Fertilizasyon (IVF)	24
2.3.2. Stimülasyonda Kullanılan Bazı Ajanlar	26
2.3.3 Uygulanan IVF Tedavi Protokolleri.....	30
2.3.3.1. Doğal Siklus	30
2.3.3.2. Klomifen Sitrat (CC) ile Ovülasyon İndüksiyonu.....	30
2.3.3.3.Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Agonisti Kullanılan Protokoller	31
2.3.3.4.Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Antagonisti Kullanılan Protokoller	33
2.3.3.5. Hafif (Mild) Ovaryen Stimülasyon.....	35
2.3.4. Ovaryen Stimülasyona Yanıtın Değerlendirilmesi.....	36
2.3.4.1. FORT ve FOİ	36

2.4. İNFERTİLİTE VE DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT (DHEA-S).....	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Hasta Seçimi	46
3.2. Tedavi Siklusu, Serum Hormon Düzeyleri ve TV-USG.....	47
3.3. İstatiksel değerlendirme	49
4.BULGULAR.....	50
5.TARTIŞMA.....	68
6.SONUÇ	71
7.KAYNAKLAR.....	72
8.ÖZET	89
9. SUMMARY	91
10.ETİK KURUL ONAYI.....	Error! Bookmark not defined.
11. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
AFS	: Antral Follikül Sayısı
AMH	: Anti-Mullerian Hormon
ART	: Assisted Reproductive Technology, Yardımcı Üreme Teknikleri
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Test
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DOR	: Düşük Ovaryen Rezerv
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E₂	: Östradiol
EFORT	: Eksojen FSH Over Rezerv Testi
ER	: Östrojen Reseptörü
ET	: Embriyo Transferi
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embriology
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
FOI	: Follikül Oosit İndeksi
FORT	: Follicule Output Rate, Follikül Üretim Hızı
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GAST	: GnRH Agonist Stimülasyon Testi
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
hMG	: Human Menopausal Gonadotropin Hormon

HSG	: Histerosalpingografi
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KT	: Kemoterapi
LH	: Luteinize Edici Hormon
LHCGR	: Luteinize Edici Hormon/ Koryogonadotropin Reseptörü
LHR	: Luteinize Edici Hormon Reseptörü
M2 Sayısı	: Metafaz II oosit sayısı
OPU	: Oosit Toplama
OS	: Ovaryen Stimülasyon
PIH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PN Sayısı	: Pronukleus Sayısı
POSEIDON	: Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number
POR	: Poor Ovarian Response, Kötü Ovaryen Yanıt
RT	: Radyoterapi
SUZI	: Subzonal inseminasyon
ß	: Beta
TSH	: Tiroit Stimüle Edici Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1.YAŞ ARALIKLARINA GÖRE İNFERTİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	6
TABLO 2.SEMEN ANALİZİNDE TERMİNOLOJİ	9
TABLO 3.İNFERTİLİTE NEDENLERİ	16
TABLO 4. KADIN İNFERTİLİTESİ NEDENLERİ.....	16
TABLO 5. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) ANOVÜLASYON SINIFLANDIRILMASI	17
TABLO 6. POSEIDON GRUPLANDIRMA KRİTERLERİ	19
TABLO 7.ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SİKLUS VERİLERİ	50
TABLO 8. TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SİKLUSLARININ $FOİ < \%50$ VE $FOİ \geq \%50$ OLAN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	54
TABLO 9.TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SİKLUSLARININ $FORT < \%40$ VE $FORT \geq \%40$ OLAN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	56
TABLO 10.TÜM HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİ SİKLUSLARININ $FORT < \%80$ VE $FORT \geq \%80$ OLAN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	57
TABLO 11. DOR TANILI HASTALARDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SİKLUSLARININ $FOİ < \%50$ VE $FOİ \geq \%50$ OLAN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	60

TABLO 12. DOR TANILI HASTALARDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SIKLUSLARININ FORT<%40 VE FORT≥ %40 OLAN GRUPLAR ARASINDA KIYASLANMASI.....	62
TABLO 13. DOR' LU HASTALARDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ SIKLUSLARININ FORT<%80 VE FORT≥%80 OLAN GRUPLAR ARASINDA KIYASLANMASI.....	64
TABLO 14.TÜM SIKLUSLARDA, DHEAS DÜZEYLERİNİN GEBELİK SONUÇLARIYLA OLAN İLİŞKİSİ.....	65
TABLO 15. DOR' LU HASTALARDA, DHEAS DÜZEYLERİNİN GEBELİK SONUÇLARIYLA OLAN İLİŞKİSİ.....	66
TABLO 16. DOR' LU HASTALARDA; DHEAS, FORT VE FOİ ARASINDAKİ KORELASYON.....	66
TABLO 17.DOR OLMAYAN HASTALARDA DHEAS, FORT VE FOİ ARASINDAKİ KORELASYON.....	67

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

ŞEKİL 1. MİDLUTEAL UZUN (LONG) PROTOKOL (*TJ RMS 2017;1 (1)*)....33

ŞEKİL 2. GNRH ANTAGONİST PROTOKOLLERİ - SABİT 6. GÜN

PROTOKOLÜ: HCG UYGULAMASINA KADAR GÜNLÜK 0.25 MG GNRH

ANTAGONİSTİ UYGULANMASI (*ALBANO VE ARKADAŞLARI, F&S 1997*).

TEK DOZ PROTOKOLÜ: STİMÜLASYONUN 7. GÜNÜNDE 3 MG GNRH

ANTAGONİSTİ UYGULANMASI (*OLİVENNES VE ARKADAŞLARI, HR*

1998). ESNEK DOZ PROTOKOLÜ: FOLİKÜLLER >14 MM'YE

ULAŞTIĞINDA 0.25 MG GNRH ANTAGONİSTİ UYGULANMASI

(*DİEDRİCH VE ARKADAŞLARI, HR 1994*).....34

ŞEKİL 3. FOİ 1) STİMÜLASYON SONUNDA TOPLANAN OOSİT

SAYISININ AFS İLE UYUMLU OLDUĞU NORMAL FOİ' Lİ BİR HASTAYI

GÖSTERMEKTEDİR. 2) TOPLANAN OOSİT SAYISININ SUBOPTİMAL

OLDUĞU (4 İLE 9 ARASINDA) ANCAK NORMAL BİR FOİ' Lİ OLAN BİR

HASTAYI GÖSTERMEKTEDİR. 3) ZAYIF YANITI OLAN BİR HASTAYI

GÖSTERMEKTEDİR. BU HASTADA, BAZAL AFS 15 OLMASINA

RAĞMEN SADECE 7 OOSİT TOPLANMIŞTIR (FOİ<%50). 4) HEM DÜŞÜK

REZERV Lİ HEM DE ZAYIF YANITI OLAN BİR HASTAYI

GÖSTERMEKTEDİR (94). (*FRONT ENDOCRİNOL (LAUSANNE). 2018; 9:*

589).....38

ŞEKİL 4. DÜŞÜK FOİ' NİN PATOGENEZİ (*FRONT ENDOCRİNOL*

(*LAUSANNE*). 2018; 9: 589).....39

ŞEKİL 5. FSH DUYARLILIĞINI BELİRLEMEDE KULLANILAN FORT' UN ANLAMI (<i>FRONT ENDOCRİNOL (LAUSANNE)</i> . 2018; 9: 589)	40
ŞEKİL 6. ANDROJENLERİN STEROİDOGENEZİN DÜZENLENMESİNDE KRİTİK BİR ROL OYNADIĞINI GÖSTEREN İKİ HÜCRE TEORİSİ (<i>STOCCO C. AROMATASE EXPRESSION IN THE OVARY: HORMONAL AND MOLECULAR REGULATION. STEROİDS</i> . 2008;73(5):473-487)	43
ŞEKİL 7. OVER REZERVİ AZALMIŞ HASTALARDA DHEAS' IN OLASI ETKİLERİNİN MEKANİZMASI	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ovaryen stimölasyon (OS), yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) önemli bir adımdır. In vitro fertilizasyon (IVF) tedavilerinde gonadotropinler ile OS yapılır ve bu sırada çoğu hastada yeterli folliküler büyüme ve buna uygun östrojen seviyeleri elde edilir. Dominant follikül elde edildikten sonra diğer bir aşama olan oosit toplama işlemi ile alınan toplam olgun oosit sayısı YÜT' de canlı doğum elde etme olasılığı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle OS' da kullanılan ekzojen gonadotropinlere ovaryen yanıt klinikte yararlandığımız önemli bir belirteçtir (1).

Over rezervi ve tedavi sonrasında elde edilen oosit sayısına göre kadınlar genellikle zayıf veya optimal olmayan, normal ve aşırı yanıt verenler olarak sınıflandırılır. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve over rezerv testlerine göre standart eksojen gonadotropin dozları ile yapılan OS' a ‘‘beklenmedik’’ bir şekilde düşük yanıt veren diğer bir tanımlamayla ovaryen direncin olduğu hastalar olabilmektedir ve bu hastalara *beklenmedik düşük yanıt veren hastalar* denilmektedir (2, 3). Ovaryen direncin klinik yansıması, ya östradiol (E2) seviyelerindeki yükselme ve follikül büyümesiyle ilgili follikül stimüle edici hormon (FSH) uyarısına "başlangıçtaki yavaş yanıtı" içerir ya da yaşları, VKİ ve ovaryen rezervleri birlikte değerlendirildiğinde, normalden yüksek dozlarda gonadotropinlere ihtiyaç duyan kadınlarda geriye dönük olarak teşhis edilebilir (4, 5). Bu hastalarda görülen zayıf yanıtın altında kullanılan gonadotropinlere reseptör düzeyinde dirence yola açan genetik polimorfizmler (Follikül Stimüle Edici Hormon Reseptörü (FSHR) veya Luteinize Edici Hormon/ Koryogonadotropin Reseptörü (LHCGR)) olduğu

düşünülse de bu hastaların devam eden sonraki tedavi sikluslarında daha önce kullanılan OS protokolünün değiştirilmesi, farklı gonadotropinlerin tercih edilmesi, lüteinize edici hormon (LH) etkisi gösteren gonadotropinlerin eklenmesi (rekombinant LH (rLH) veya Human Menopausal Gonadotropin Hormon (hMG)) gibi tedavi varyasyonları önerilmektedir. Ek olarak, düşük ovaryen yanıtın tedavisinde androjenlerin follikülogenezi belirli bir düzeyde iyileştirdiği teorisine dayanarak Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) içeren preparatların adjuvan olarak OS protokollerinde kullanılmasını tavsiye çalışmalar bulunmaktadır (6).

Ovaryen yanıtı belirlemede günümüzde iki kriter kullanılmaktadır. Bunlardan birisi follikül output rate (FORT) olarak tanımlanan OS ile elde edilen toplam dominant follikül sayısının hastanın tedaviye başlarken yapılan ultrasonografide hesaplanan bazal AFS' ye oranı olup, diğeri de follikül oosit indeksi (FOI) olarak adlandırılan ve OS sonunda alınan toplam oosit sayısının bazal AFS ile oranıdır. Önceleri gonadotropinler ile OS' a ovaryen yanıtın belirtilmesinde, temel olarak alınan oosit sayısına (<4 veya 4 ile 9 arasında) dayanan sırasıyla “düşük veya optimal olmayan yanıtın” aksine, son zamanlarda bu parametrelerin kullanılması önerilmektedir (7).

DHEAS, 1939 senesinde izole edilen, periferik dokularda E2' ye ve testosterona dönüşebilen, etkisi düşük bir androjendir. DHEAS böbrek üstü bezine ait zona retikularis tabakasında ve overde ise teka hücrelerinde kolesterolden sentezlenir (8). DHEAS, steroidogenez için önemli bir substrattır. DHEAS, küçük antral folliküllerin atrezisini engellemektedir. DHEAS azaldığında, androstenedion, testosteron ve E2 hormon düzeyleri de azalır. Fakat bu mekanizma

dışında da etkileri mevcuttur. Androjenler FSH' la birlikte folliküler farklılaşmayı stimüle ederler. Primat overlerinde androjenlerin steroidogenezi ile, folliküler kurtarılmayı uyardıkları ve preantral/antral follikül sayısını arttırdıkları tespit edilmiştir. Rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada da androjenlerin; primordial folliküllerde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeyini ve IGF-1'e ait reseptörlerdeki mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak gonadotropin supresyonuna karşın tedaviye eklenen androjenlerin gelişen follikül sayısını arttırdığı ve erken follikül maturasyonunda androjenlerin gonadotropinlerden ayrı bir şekilde uyarımda bulundukları gösterilmiştir. Androjenler, siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılı sinyal sistemini etkileyerek gonadotropinlerin granüloza hücreleri üzerindeki etkisini arttırdığı da düşünülmektedir. Aynı şekilde androjenler follikülogenezde granüloza hücrelerinden salgılanan FSH reseptör sayısını artırarak da etkili gösterebilirler (9).

Üreme çağı boyunca yüksek olan DHEAS düzeyi yaş ilerledikçe azalır. Son yıllardaki gelişmeler DHEAS'ın oosit üretiminde ve gebelik oranlarında olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir (10).

Yaptığımız bu çalışmada bazal serum DHEAS düzeylerinin OS' a yanıt ile olan ilişkisini değerlendirmek planlanmıştır. Bu çalışmamızın ana amacı; IVF tedavi siklusuna başlarken ölçülen bazal serum DHEAS düzeyleri ile FORT ve FOI ile belirlenen OS' a ovaryen cevap ile ilişkinin olup olmadığını araştırılmasıdır.

Çalışmanın ikincil amacı ise; IVF tedavi siklusuna başlarken ölçülen serum DHEAS düzeyleri ile IVF tedavisinde elde edilen gebelik oranında ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

2.1.1.İnfertilite Tanımı

Günümüzdeki infertilite tanımı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' ne göre üreme çağındaki çiftlerin en az 12 ay süresince düzenli, korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğin oluşamadığı bir hastalık olarak belirtilmiştir (11). Genel infertilite prevalansı yaklaşık olarak %15'tir (12).

İnfertilite oranı kadınlarda daha belirgin olmak üzere yaş ile artmaktadır. 2015 senesinde yapılan bir çalışmada; 32 ve 38 yaş olarak 2 grup hasta değerlendirildiğinde; 32 yaşında olan grupta infertilite oranı %12, 38 yaşında olan grupta ise, infertilite oranı %21 olarak raporlanmıştır (13). Fekundabilite, herhangi bir siklуста gebelik oluşma ihtimalini belirtir ve normal çiftlerde yaklaşık %20-25 oranındadır. Fekundite ise bir adet döngüsünün canlı doğumla sonuçlanma olasılığı olarak tanımlanmaktadır (14). Primer infertilite tanımı; infertil kadının yaşamı boyunca hiç klinik gebelik tanısı almamış olmasını ifade eder. Sekonder infertilite tanımı ise yaşamı boyunca en az 1 kez klinik gebelik geçirmiş fakat şu anda infertilite kriterlerini sağlayan kadınları ifade eder (15).

2.1.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Bir yıl süresince korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamayan çiftler infertilite açısından detaylı değerlendirilmelidir. Fakat 35 yaş üstü veya infertilite risk faktörü olan kadınları içeren hasta popülasyonunda 1 yıl beklenilmeden değerlendirme zamanı daha erkene çekilmelidir (16). İnfertil çiftlerin %85'i bir senenin sonunda üremeye yardımcı herhangi bir tedaviye gerek

kalmadan gebelik şansı elde edebilmektedirler, bu sebeple kendiliğinden gebelik şansı belirlenen çiftlerde beklenebilir. Ancak gebelik oluşmaz ise; detaylı bir öykü alımının sonrasında YÜT açısından değerlendirmeye alınmalıdırlar.

Ovulatuvar bozukluğu olan, bilinen uterin ya da tubal hastalığı olan ve bu sebeplerle geçirilmiş cerrahi öyküsü olan , endometriozisi , over rezervi düşük olan, erkek infertilite faktörü olan ve 35 yaşın üzerindeki hastaların zaman kaybetmeden değerlendirilmesi gerekmektedir (17). Yaş aralıklarına göre infertilitenin değerlendirme zamanlaması **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaş Aralıklarına Göre İnfertilitenin Değerlendirilmesi

(16) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

<u>12 ay süresince korunmasız ilişkinin ardından değerlendirme</u> <35 yaş olan ve olası risk faktörü olmayan kadınlar
<u>6 ay süresince olan korunmasız ilişkinin ardından değerlendirme</u> 35-40 yaş arasındaki kadınlar
<u>Başvurulduğunda hemen değerlendirme</u> >40 yaş kadınlar Ovulatuvar bozuklukları olan kadınlar KT/RT öyküsü bulunanlar ya da ileri evrede endometriozisli kadınlar Uterin veya tubal problemi olan kadınlar Erkek faktörlü infertilite

2.1.3. Anamnez

Gebelik istemiyle tarafımıza başvuran hastalardan detaylı bir şekilde anamnez alınmalıdır. İnfertilitenin süresi, ilişki sıklığı, çiftlerin sigara alkol kullanımı, menstrüasyon düzeni, sistemik hastalıklar, galaktore şikayeti, tiroid hastalıkları, normal olmayan smear sonucu, geçirilmiş cerrahi operasyonlar, cinsel

temasla geçen enfeksiyon öyküsü, öncesinde uygulanmış infertilite tedavileri gibi durumlar anamnezde sorgulanmalıdır (18).

2.1.4. Fizik Muayene

Kadın hastanın menstrüal düzeni sorulararak pelvik muayenesi yapılmalıdır. VKİ' nin u değerlerde olması da (rneğin: obezite ($VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$) veya aşırı zayıflık ($VKİ < 19 \text{ kg/m}^2$) gibi durumlar) fertilitiyi kötü etkileyen faktörlerdendir (18).

Obezite her iki bireyde de fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Erkeklerde artmış VKİ, sperm konsantrasyonunu azaltarak, motilite bozukluklarına sebep olabilir.

Tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, hiperandrojenizm bulguları ve polikistik over sendromu (PKOS) gibi endokrinopatiler açısından detaylı değerlendirilmelidir. Tanner evrelemesi kullanılarak bireylerin cinsel gelişimleri değerlendirilmelidir. Özellikle primer amenoreik olan bir hastada ikincil seks karakterleri incelenip, yetersiz gelişim olması durumunda n tanıda hipogonadotropik hipogonadizm düşünülerek araştırılmalıdır (19).

Pelvik muayenede tespit edilen kitleler veya nodüler yapılar, pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ya da endometriozis ile uyumlu olabilir. Vajenin yapısal bozuklukları ya da hematokolpos gibi durumlar mülleryan anomaliler açısından araştırılmalıdır. Uterus boyutundaki artış veya düzensizlik olması leiomyoma uteri ve uterin anomalilerin belirtileri olabilir (20).

2.1.5.Tanısal Testler

Alınan anamnez ve yapılan fizik muayenenin ardından tanısal testler yapılabilir. Erkek faktörünü dışlamak için semen analizi, ovülasyonun gösterilmesi, yeterli uterin kavitenin varlığının ve tubal geçişlerin gösterilmesi için testler uygulanabilir. Ovaryen rezervin araştırılmasında menstrüal siklusun 3.gününde alınan serum FSH, E2 düzeyi, siklusun herhangi bir zamanında anti mülleryan hormon (AMH) seviyesi bakılabilir, AFS ve CCCT uygulanabilir. Gerekli görülen durumlarda ileri test ve tetkikler istenebilir.

a. Semen Analizi

İnfertilite sorunuyla başvuran bir çiftte erkek partnerin değerlendirilmesindeki en önemli parametre semen analizidir. Semen örneği 2-7 gün cinsel perhizin ardından alınıp, bir saat içerisinde laboratuvara gönderilerek değerlendirilir (21). Sperm analizinde kullanılan tanımlamalar **Tablo 2'** de gösterilmiştir.

2021 Dünya Sağlık Örgütü spermiyogram kriterleri (21) ;

- Semen hacmi: 1.4 ml (1.3–1.5)
- Ph:>7.2
- Sperm konsantrasyonu: >16 milyon/ml sperm (15-18)
- Progresif motilite>%30 veya total motilite>%42
- Canlılık: %54 veya daha fazla canlı spermatozoa
- Sperm morfolojisi- kruger testi (normal formların yüzdesi)>%4

Tablo 2.Semen Analizinde Terminoloji

Terminoloji	Tanım
Normozoospermi	Referans değer aralığında normal ejakülat
Oligozoospermi	Düşük konsantrasyonda ejakülat
Azoospermi	Spermatazoa bulunmaması
Aspermi	Ejakülat olmaması
Astenozoospermi	Hareket azlığı olması
Teratozoospermi	Morfolojik açıdan normal kabul edilen düzeyin altında olması

Semen volümünün değerlendirilirken alınan alt sınır değer 1.4 ml'dir. Azoospermi ve oligozoospermiye eşlik eden azalmış semen volümü olması durumunda; genital yolda bir tıkanıklık olduğuna işaret eder.

b. Ovülasyonun Değerlendirilmesi

Kadın faktörünün değerlendirilmesinde önemli bir durumdur. Ovulatuvar disfonksiyon, infertilitede önemli bir sorun haline gelmiştir. Ovulatuvar disfonksiyon sorunu olan kadınlarda amaç; ovulatuvar fonksiyonu düzeltmek ve indüklemektir. Bu amaçtan yola çıkarak geliştirilmiş çeşitli tedavi stratejileri vardır. Kronik anovülasyonun endometrium kanseri, osteoporoz ve infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir (22).

Ovülasyon tespitinin en basit yöntemi, mid-luteal fazda kanda bakılan progesteron düzeyi ile olur. Tahmini menstrüasyondan yaklaşık bir hafta önce alınması uygundur. Adet döngüsü düzenli olan bir kadında bu test 21. günde bakılabilir. Progesteron seviyesinin > 3 ng/mL olması ovülasyonun kanıtı olan bir bulgudur (23). Alternatif yöntem olarak, idrarda bakılan ovülasyon kitleri uygulanabilir. Bu kitler sayesinde, idrarda LH miktarı tespit edilip ve ovülasyonun güvenilir göstergesi olan LH pikinin zamanlamasını tahmin etmede kullanılır. İdrar kitlerinden ortaya çıkan sonuçlarda %5-10 oranında yanlış pozitif ve yanlış negatiflik durumu olabilir. Bu nedenle, üriner LH artışını tespit edilemiyorsa serum doğrulaması faydalı olabilir. Follikülün gelişimini takip etmek için için günlük ultrasonografik muayene yapılabilir. Bu ise ovülasyonu göstermede en güvenilir yöntemdir (24).

Ovülasyonun değerlendirilmesinde endometriumdaki değişikliklerin belgelenmesi için endometrial biyopsi eskiden sık kullanılmış olsa da günümüzde hem maliyetli hem de invaziv bir yöntem olduğundan yaygın olarak kullanımı terk edilmiştir (25).

Mid-luteal progesteron konsantrasyonunun <3 ng/mL olması durumunda hasta anovülasyon etiyolojisi açısından değerlendirilmelidir. Etiyolojide; tiroid hormonları, prolaktin düzeyleri ve PKOS araştırılmalıdır. Progesteronun hipotalamus üzerinden olan etkisiyle luteal evrede vücut sıcaklığı yaklaşık 0,5 derece yükselir. Bu nedenle bazal vücut sıcaklığını (BBT) ölçen çizelgeler ovülasyonun tespitinde kullanılabilecek en az maliyeti olan yöntemdir. Fakat

çizelgelerin değerlendirilmesi zor ve değerlendirme açısından farklı yorumlanmalara açıktır (26).

c. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Reprodüktif yaşamın ileri dönemlerinde gebelik istemi ile başvuran hasta sayısındaki artış; ilk olarak over rezervinin değerlendirilmesini önemli bir hale getirmiştir (27).

Over rezervinin değerlendirilmesinde hem labaratuvar testleri ve hem de ultrasonografik ölçümlerden faydalanılır. Labaratuvar testler içerisinde; serum FSH, E2, AMH, inhibin B düzeyi gibi bazal ölçümler ve klomifen sitrat challenge test (CCCT) gibi provokatif testler vardır. Ultrasonografik değerlendirmede ise AFS yapılır.

Bazal FSH: Bu test, over rezervi yeterli olan bireylerde, siklusun başlarında folliküllerden yeterli düzeyde ovaryen hormon salgılanmasıyla ile FSH düzeylerinin baskılanarak düşük seviyede tutulmasına dayanmaktadır. Tam tersi olarak ise azalmış follikül sayısına yani kötü over rezervine sahip kadınlarda, yetersiz E2 ve inhibin B üretiminin sonucunda FSH' nin inhibisyonu sağlanamayıp siklusun erken döneminde yüksek düzeylerde tespit edilir (28). Bu nedenle siklusun 3. günündeki serum FSH düzeyi ovaryen rezervin dolaylı bir belirtecidir. FSH değerinin ≥ 10 IU/L olması azalmış over rezervi öngörüsünde %83-100 spesifiteye ulaşır (29).

AMH: TGF-beta grubuna ait bir hormon olup, <8 mm'den küçük boyutta olan preantral folliküller tarafından salgılanır. Serum AMH düzeyi over rezervini en iyi

yansıtan biyokimyasal belirteçtir (30).Kadınlarda, primordial follikül sayısı yaşla birlikte azaldıkça AMH seviyeleri aşamalı olarak düşer. AMH seviyesi menopozda ölçülemez düzeye gelir (31, 32). AMH değeri siklus boyunca anlamlı ölçüde değişkenlik göstermez (33).

AMH düzeyi, over fonksiyonunun değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir. IVF tedavisi planlanan kadınlarda AMH düzeyi, OS sonucunda gelişecek follikül sayısını tahmin etmek amacıyla kullanılır ve bizlere zayıf ya da aşırı ovaryen yanıt hakkında bilgi veren en iyi biyokimyasal belirteçlerdendir (34).

İnhibin B: FSH stimülasyonuna cevap olarak granüloza hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur (35). İnhibin B, negatif feedback etkiyle FSH salgılanmasını inhibe eder. Yaşla birlikte kandaki inhibin B seviyesi azalır bunun sonucunda; FSH üzerine olan negatif feedback etki kaybolur (36). İnhibin B seviyesi sikluslar arasında farklılık gösterir ve bu sebeple over rezervini öngörmede güvenilirliği azdır. Düşük İnhibin B düzeyi OS' a olan yanıtın azaldığını gösterir ve FSH artışından daha erken zamanda tespit edilir (37).

Bazal östradiol (E2): Kadınlarda granüloza hücrelerinden salınan steroid yapıda bir hormondur. Erken folliküler fazda, bazal FSH düzeyinin normal , bazal E2 düzeyinin ise 60 -80 pg/ml'nin üzerinde olması zayıf over yanıtını destekler (38). IVF tedavisi uygulanan kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada, 3. günde bakılan E2 düzeyleri > 80 pg / mL olan hastalarda daha fazla siklus iptalleri ve daha az seviyede gebelik oranları görülmüş olup, bazı çalışmalarda 100pg/ml'den yüksek olan E2 düzeyleri ise % 0 gebelik oranı ile ilişkilendirilmiştir (39).

Antral follikül sayısı (AFS): 2-10 mm boyutlarında olan folliküllerin ultrasonografik yöntem ile sayılmasıdır. Farklı siklus evrelerinde benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (40). AFS, OS protokolünün seçiminde yol gösterici olabilir. AMH ve AFS'nin OS' a verilen yanıtı öngörmedeki başarılarını karşılaştıran bir çalışmada AMH ve AFS'nin güçlerinin benzer olduğu gösterilmiştir (41).

Klomifen sitrat challenge test (CCCT): Over rezervini değerlendirmede uygulanan provakatif bir yöntemdir. Menstrüal döngünün 3. gününde serum FSH düzeyi bakılır. Hastaya 5-9. günlerde 100 mg/gün CC verilir. 10. güne gelindiğinde serum FSH düzeyine bakılır. Eğer FSH değeri <10 mIU/ml ise yeterli over rezervinin olduğu düşünülür. Yapılan meta-analizler incelendiğinde, 3. gün bazal FSH ve CCCT' nin klinik gebelik sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür (40). Bu sebeple bu yöntem ilk basamak incelemede önerilmez.

Eksojen FSH over rezerv testi (EFORT): Siklusun 3.gününde serum FSH, E2 ve inhibin düzeylerine bakılır. 300 IU FSH uygulanır ve 1 gün sonra tekrar FSH, E2 ve inhibin düzeylerine bakılır. E2 seviyesindeki en az 30 pg/ml artış olması halinde, ovaryen yanıtı tahmin etmede bazal FSH bakılmasından üstün olduğu gözlenmiştir (41).

GnRH agonist stimülasyon testi (GAST): Menstrüal siklusun 2. ya da 3. gününde 100µg gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistinin uygulandıktan sonra kandaki E2 düzeyine bakılır. E2 düzeyindeki artış over rezervinin iyi olduğunun bir göstergesidir (41).

Bahsedilen EFORT, GAST ve CCCT testlerinin maliyetleri yüksek olup, bu testler planlama gerektiren testlerdir. Bu sebeple over rezervinin tespitinde ve klinik gebeliği tahmin etme konusunda biyokimyasal belirteçlerden daha üstün değillerdir. Bu nedenlerle rutinde kullanılmamaktadır (42).

d. Tubal Geçişin Gösterilmesi

Tubal geçişin gösterilmesinde ve aynı zamanda uterin kavitenin değerlendirilmesine de olanak veren histerosalpingografi (HSG) yöntemi uygulanabilir. HSG işleminde iyonize radyasyondan yararlanılarak, serviksten uterin kaviteye verilen radyoopak maddenin geçişi görüntülenir. HSG, bir hastada eğer laparoskopi planlanmıyorsa tubal geçişi değerlendirmek için kullanılacak ilk yöntemdir (43).

Tanısal amaçla kullanılan HSG'nin ayrıca terapötik yararları da vardır. Yapılan bir çalışmada, yağ bazlı kontrast madde ile HSG işlemi yapılan subfertil kadınlarda HSG uygulanmayanlara göre gebelik oranları anlamlı yüksek bulunmuştur (OR 3.30, %95 CI 2.00-5.43). Aynı çalışmada gebelik oranlarının, suda ve yağda çözünen kontrast madde kullanıldığında benzer olduğu izlenmiştir (OR 1.21, % 95 CI 0.95-1.54) (44).

e. Uterin Kavitenin Değerlendirilmesi

Uterin kavite değerlendirilirken; salin infüzyon sonohisterografi (SIS), HSG, 3D-sonografi ve histeroskopi yöntemleri kullanılabilir. HSG yöntemi ile uterin kavitede bulunan sineşiler, polipler, miyomlar, müllerian anormallikler ve

tubal tıkanıklık tespit edilebilir. Kavitede bulunan lezyonların tespitindeki altın standart yöntem ise; histeroskopidir. Aynı zamanda bu yöntem tanı anında tedavi imkânı da sağlar (51).

2016 yılında, uterin kaviteleri ultrasonografik olarak normal değerlendirilen 750 infertil kadının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, IVF tedavisinden önce rutin histeroskopi uygulananlar ile histeroskopi işlemi yapılmadan IVF tedavisi alan kadınlar arasında canlı doğum oranlarında anlamlı fark gözlenmemiştir (%53 ve %51) (45).

2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, infertilite tanısı alan çiftlerin; yaklaşık %38' inde kadın faktörü, %20' sinde erkek

faktörü, %27'sinde erkek ve kadın faktörü eş zamanlı tespit edilmiş olup %15 hastada ise herhangi bir infertilite nedeni saptanamamış ve bu gruba açıklanamayan infertilite tanısı konulmuştur (46).

Tablo 3.İnfertilite Nedenleri

Kadına ait faktörler	%38
Erkeğe ait faktörler	%20
Açıklanamayan nedenler	%15

(46) numaralı kaynaktan alınmıştır.

2.2.1 Kadın İnfertilitesi Nedenleri

Kadın infertilitesine en sık neden olan faktör ovulatuvar disfonksiyondur. Kadın infertilitesine neden olan faktörler ve oranları **tablo 4**'te sıralanmıştır (46).

Tablo 4. Kadın İnfertilitesi Nedenleri

Ovulatuvar disfonksiyon	%25
Endometriozis	%15
Pelvik adhezyonlar	%12
Tubal Tıkanıklık	%11
Hiperprolaktinemi	%7
Diğer Tubal Nedenler	%11

(46) numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

I. Ovulatuvar Disfonksiyon

Anovülasyon infertil kadınlarda sık rastlanan bir nedendir ve oligomenore/amenore şeklinde karşımıza çıkar. DSÖ anovülasyonu 3 ana grupta sınıflandırmış ve hiperprolaktinemiye ek bir etiyoloji olarak kabul etmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) anovülasyon sınıflandırılması

<u>Grup I: Hipogonadotropik-hipogonadizm (%10)</u> Hipotalamustan GnRH sekresyonunda azalma olmasının ya da hipofiz bezinin GnRH'ya olan yanıtıslığı sonucunda bu gruptaki kadınlarda düşük E2 düzeyine rağmen kandaki FSH konsantrasyonu normaldir. En az karşılaşılan gruptur. Anovulatuvar kadınların yaklaşık olarak %5-10' unda karşılaşılr.
<u>Grup II: Normogonadotropik, normoestrojenik (%80)</u> Foliküler evrede FSH-N/ Subnormal Bu gruptaki kadınlarda gonadotropin ve östrojen sekresyonu normal olabilir. Fakat siklusun folliküler evresinde FSH sekresyonu subnormaldir. PKOS bu gruba dahildir. Birçok hastada oligomenore vardır. En sık karşılaşılan gruptur ve hastaların yaklaşık %70-85' i bu gruptadır.
<u>Grup III: Hipergonadotropik, hipogonadizm (%10-30)</u> Temel sebepleri erken over yetmezliği ve ovaryen rezistansdır. Hastaların %10-30'u bu gruptadır.
<u>Grup IV: Hiperprolaktinematik (%10)</u> Hiperprolaktinemi, GnRH salınımını baskılar ve bu kadınlar anovulatuardır. Bu gruptaki kadınların düzenli anovulatuvar siklusları olabilir, fakat çoğu hasta oligomenoreik veya da amenoreiktir. Kandaki gonadotropin düzeyleri genellikle normal izlenir.

(Insler & Lunenfeld'72; WHO'93; ESHRE Capri'96)

Hipotalamik amenore GnRH'nin pulsatil salınımında anormallik olması veya hipofiz bezinin GnRH'ye karşı olan duyarsızlığı sonucunda ortaya çıkar. Travma öyküsü, radyasyon maruziyeti, kafa içi tümörler, Sheehan sendromu, Kallmann sendromu gibi etiyolojiler hipotalamik amenore nedenlerindendir. Bu duruma ek olarak aşırı derecede egzersiz yapma, yeme bozuklukları, stres, emzirme, psikiyatrik ilaç kullanımı da sebebiyet verebilir (47).

Ovulatuvar disfonksiyon ile seyreden bir diğer hastalık ise PKOS' tur. PKOS klinik özellikleriyle geniş bir spektrumu olan heterojen bir hastalıktır. Tanısını koymak için Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır (48). PKOS tanısında

oligoanovülasyon ve/ veya hiperandrojenizm bulguları ve ek olarak ultrasonografik polikistik over görünümü gibi bulgulardan 2 tanesinin varlığı ile konulur (48).

Ovulatuvar disfonksiyon da düşük over rezervi (DOR) göstergesi olabilir. Bu durum intrauterin yaşamın başlangıcında belirlenen oosit miktarının ve kalitesinin azalmasının bir göstergesidir. Ovaryen rezervi etkileyen faktörler yaş, genetik faktörler, alkol- sigara kullanımı, geçirilmiş ovaryen cerrahi, kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet vb.) radyoterapi ve kemoterapi alma öyküsü olarak sıralanabilir.

DOR tanısı konulurken Bologna Kriterleri esas alınmaktadır. Bu kriterler European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) bünyesinde 2011 senesinde kabul görüp, tanı konulurken aşağıda belirtilen 3 kriterden en az 2'si bulunmalıdır (49).

- 1) ≥ 40 maternal yaş ya da kötü over cevabına neden olabilecek bir durum (KT, RT öyküsü, ovaryen cerrahi vs) varlığı
- 2) Öncesinde yapılan stimülasyonda toplanan oosit sayısının 3 ya da 3' ten az olması
- 3) Azalmış over rezervini gösteren belirteçlerin bulunması (AFS $< 5-7$ ve/veya AMH < 1.2 ng/ml)

Günümüzde ise Bologna Kriterleri' nin düşük ovaryen rezervi tanımlamanın dışında IVF' te OS' a kötü yanıt veren hastaları tanımlamada yeterli olmaması üzerine, 2016 yılında bir grup klinisyen tarafından oluşturulan Patient-Oriented

Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number (POSEIDON) gruplaması da artık kullanıma girmiştir (50). **(Tablo 6)**

Tablo 6. POSEIDON gruplandırma kriterleri

(Human Reproduction Open, Volume 2021, Issue 1, 2021, hoaa070)

GRUP 1 • <35 yaş, genç hasta • Ovarian rezerv parametreleri yeterli (AFS ≥ 5, AMH $\geq 1,2$ ng/ml) • Beklenmeyen kötü veya suboptimal ovarian cevap (standart OS sonrası) Altgrup 1a: <4 oosit, Altgrup 1b: 4-9 oosit)	GRUP 2 • ≥ 35 yaş, yaşlı hasta • Ovarian rezerv parametreleri yeterli (AFS ≥ 5, AMH $\geq 1,2$ ng/ml) • Beklenmeyen kötü veya suboptimal ovaryen cevap (standart OS sonrası) Altgrup 2a: <4 oosit, Altgrup 2b: 4-9 oosit)
GRUP 3 • <35 yaş, genç hasta • Stimülasyon öncesi ovaryen rezerv parametreleri kötü (AFS <5, AMH <1,2 ng/ml)	GRUP 4 • ≥ 35 yaş, yaşlı hasta • Stimülasyon öncesi ovaryen rezerv parametreleri kötü (AFS <5, AMH <1,2 ng/ml)

POSEIDON kriterleri ile grup 3 ve 4’ te azalmış over rezervi olan hastalar belirtilirken, grup 1 ve 2’ nin alt tipleriyle de yeterli over rezervi olmasına rağmen IVF’ te kötü prognozlu olabilecek hasta grubu belirtilmiştir.

II. Pelvik Adezyonlar ve Tubal Patolojiler

Pelvik adezyonlar ve tubal patolojiler oosit ve spermin fallop tüpünden geçişini zorlaştırır. Tubal patolojiler yüzünden gelişen infertilitenin en sık

nedenlerinden biri, klamidyaya ya da gonore benzeri mikroorganizmaların yol açtığı pelvik enfeksiyonlardır. Tubal geçişi zorlaştıran diğer durumlar arasında ise şiddetli endometriozis, geçirilmiş batin cerrahisine ya da tubal olmayan enfeksiyondan kaynaklanan adezyonlar (örneğin; akut apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı), salpenjitis isthmica nodosa ve pelvik tüberküloz sıralanabilir (51).

Distal tubal tıkanıklık nedeniyle oluşabilen hidrosalpenks durumu IVF başarı oranını azaltır. Hidrosalpenks varlığının sperm migrasyonunu engelleyip, tubal içeriğin endometrial boşluğa retrograd seyri ile fertilitiyi azalttığı ve embriyo implantasyonu için gerekli olan uygun ortamı bozduğu bilinmektedir. Ek olarak hidrosalpenks içerisindeki sıvıda, büyük olasılıkla hareketli spermatozoa yüzdesini azaltabilen ve endometrial reseptiviteyi bozabilen mikroorganizmalar, toksinler, sitokinler ve prostaglandinler vardır (52). Hidrosalpenksi olan hastalarda salpenjektomi işleminin ardından IVF' in başarısını artırdığı gözlenmiştir (53).

III. Uterin Faktör

İnfertilite ile ilişkili olabilecek uterin faktörler arasında endometrial polipler, intrauterin şinesi, mülleryan anomaliler ve uterin fibroidler bulunur. Uterin fibroidler, sıklıkla üreme çağında olan kadınlarda gördüğümüz benign, monoklonal tümörlerdir. Cerrahi işlem sonrasında fertilitiyi üzerinde olumlu etkiye sahip olanlar uterin fibroidler; submukoz veya endometrial kaviteyi etkileyen bileşeni olanlardır (54). Çelişkili veriler bildirilmesine rağmen, submukozal yerleşimli veya intrakaviter bileşeni olan bazı fibroidlerin klinik gebelik oranlarını azalttığı

düşünülmektedir. Bu yapıların çıkartıldıktan sonra gebelik oranlarındaki artış bu görüşü desteklemektedir (55).

Genel olarak literatürde, kaviter yapıyı değiştiren fibroidlerin (FIGO sınıflamasına göre tip 0 ila 3 arasındaki fibroidler) cerrahi olarak çıkartılmasının fertilité üzerinde daha fazla olumlu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (56).

Uterin septum; mülleryan anomaliler içerisinde en sık görülen ve reproduktif bozukluklar ve tekrar eden gebelik kayıplarına en çok neden olan anomalidir (57).

Asherman sendromu tedavisi alan kadınların yüzde 91 ila 99,8' inde gebelik ile ilgili intrauterin girişimler (küretaj) öyküsü olduğu bildirilmiştir (58).

Polipektomi işleminin subfertil kadınlarda fertilitéyi artırabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada çalışmada endometrial polibi olan subfertil kadınlarda, intrauterin inseminasyon (IUI) işleminden önce histeroskopik yöntemle polipektomi yapılan hastalarla işlem yapılmayan hastaların gebelik oranlarını karşılaştırılıp, polipektomi yapılan hastaların gebelik oranlarının ise ciddi düzeyde arttığı raporlanmıştır (%63' e kıyasla %28) (59).

IV. Endometriozis

Endometriozis, endometrium dokusunun uterus dışında bulunmasıdır. Yerleşim yeri olarak en sık pelviste görmemizle beraber; barsaklar, plevral boşluklar gibi farklı yerlerde de karşılaştığımız bir hastalıktır. Endometriozis;

ektopik doku ve bu dokuda ortaya çıkan enflamasyon nedeniyle hastalarda kronik pelvik ağrı, dismenore, dispareni ve infertiliteye sebep olabilir. Östrojen bağımlı enflamatuvar bir süreç olan endometriozise sıklıkla reproduktif dönemde rastlanır. Yapılan çalışmalarda infertil kadınların %25-50' sinde endometriozis vardır. Endometriozisi olan kadınların ise %30- 50'si infertilite sorunu yaşamaktadır (60).

IVF tedavisi alan endometriozisli hastalarda yapılan bir çalışmada elde edilen verilere göre bu hastalarda fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranları istatistiksel olarak anlamlı düşüktür (OR 0,60; %95 CI,0,42-0,87) (61).

Yapılan birçok çalışmaya rağmen IVF öncesi endometrioma cerrahisi günümüzde halen tartışmalı bir konudur.

V. Erkek Faktörü

Erkek infertilitesinin titiz bir şekilde değerlendirilmesi infertilitenin nedeninin saptanmasında önemli bir yere sahiptir. DSÖ kriterlerine uygun bir şekilde mümkünse birer ay aralıklarla yapılmış iki adet semen incelemesi ve fizik muayeneyi yapılmalıdır. Alınan öyküde cinsel öykü, geçirilmiş çocukluk hastalıkları, geçirilmiş operasyonlar, aile öyküsü, gonadotoksinlere maruz kalma durumu, kullanılan ilaçlar, alkol ve tütün kullanımı gibi durumlar sorgulanmalıdır.

Erkek infertilitesi 4 başlık altında incelenebilir: (62)

- Testiküler hastalıklar (%65-80)
- Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm) (%1-2)
- Sperm transport bozuklukları (%5)
- İdyopatik (%10-20)

2.2.2.Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, çiftin detaylı bir şekilde değerlendirilmesine rağmen, 1 yıl düzenli cinsel ilişkiden sonra veya 35 yaş ve üzeri kadınlarda 6 aydan sonra gebelik oluşmaması durumudur ve bu durumun nedeninin olmaması anlamına gelir (63). Açıklanamayan infertilite oranı yaklaşık %10-30 civarındadır (64). Hastalar, her ay düzenli ovüle olup, tubal ve uterin yapıları doğal ve normal semen parametrelerine sahiplerdir. Bu hastalarda siklus fekunditesi %2- 4 tür. (Normalde ortalama siklus fekundabilitesi %20- 25). Tedavinin amacı siklus fekunditesini arttırmaktır (65).

Tedavi almayan ve açıklanamayan infertilite tanısı konulan hastaların yüzde 1 ile 3 oranında kendiliğinden gebe kalabilmektedirler (62, 66). Gebelik oranları; infertilite süresi ve kadın yaşı arttıkça azalmaktadır (67). IVF, açıklanamayan infertilite durumlarında uygulanabilecek en etkin tedavi şeklidir (68).

2.3 YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Günümüzde en sık kullanılan yardımcı üreme teknikleri; IUI ve IVF' tir. IUI yöntemi daha çok, hafif erkek faktör, servikal faktör nedenli, şiddetli seksüel disfonksiyon ve en az bir tubanın açık olduğu bilinen açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda seçilen bir yöntemdir. IVF' e oranla elde edilen gebelik oranları daha düşüktür fakat avantajı maliyet ve uygulanabilirliğinin kolay olmasıdır. Erkekten alınan hareketli spermier hazırlık işlemlerinden geçirilerek prostoglandinden içeren prostatik ve seminal sıvıdan ayrıştırılarak konsantre hale getirilirler. Hazırlık sonrası spermier normal ya da indüksiyon uygulanmış siklusta ovülasyon zamanında katater yardımı ile uterin kaviteye verilirler. İşlemin başarı oranı yaşa bağlı olarak azalsa da ortalama olarak %10-20 arasındadır (69).

IVF ise stimüle edilmiş follikülerden elde edilen oositlerin labaratuvar ortamında döllenmesiyle oluşan embriyoların katater yardımıyla uterin kaviteye transferidir. İşlem yaklaşık olarak iki haftada tamamlanır, bu sürece IVF siklusu adı verilir (70).

Bu teknikler dışında; zigot intrafallopian transfer (ZIFT), gamet intrafallopian transfer (GIFT), subzonal inseminasyon (SUZI), parsiyel zona diseksiyonu (PZD), peritoneal oosit sperm transferi (POST) ve tubal embriyo transferi (TET) gibi teknikler mevcuttur.

2.3.1 In Vitro Fertilizasyon (IVF)

İnfertil bir çiftin tedavisindeki ilk basamak çiftlerde infertiliteye neden olabilecek nedenlerin tespit edilip ve bu nedenlere yönelik tedavi planı yapmaktır. İnfertil çiftlere planlanan tedavi hakkında bilgi verilmelidir (71). Fertiliteye sebep olan durumlar ve IVF endikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

- ▶ Tubal faktör (tüplerdeki iki taraflı tıkanıklığın birincil tedavisi IVF' tir.)
- ▶ Şiddetli erkek faktör infertilitesi
- ▶ Düşük over rezervi
- ▶ Daha az invaziv olan diğer tekniklerle gebe kalamayan hastalar (ovulatuvar disfonksiyon, endometriozis, açıklanamayan infertilite)
- ▶ Ovaryen yetmezlik (oosit donasyonu kullanılması şartıyla)
- ▶ Uterin faktör (Ascherman sendromu benzeri şiddetli ve dönüşümü olmayan hasarlarda IVF ve taşıyıcı annelik bir arada düşünülebilir.)
- ▶ Cinsiyet seçimi (cinsiyet kromozomu geçişli hastalıklardan korunmak amacıyla)
- ▶ Preimplantasyon genetik testler
- ▶ Mitokondriyal hastalıklardan korunma

IVF sonrası ilk başarılı doğum, spontan ovülasyonda tek bir oosit elde edilip tek embryo transferi yapılmasıyla olmuştur (72). Fakat bu şekilde elde edilen başarı oranı düşüktür ve şu anda klinisyenler daha fazla sayıda follikülün eş zamanlı gelişimini sağlayacak OS stratejilerini kullanmaktadırlar.

Ovaryen stimölasyon (OS): IVF tedavisinde overlerden iyi kalite ve sayıda oosit elde etmek için, aynı sıklusta birden fazla sayıda follikölün geliştirilmesidir. 1970' lerde yapılan ilk uygulamalardan sonra OS, IVF' in temel basamaklarından biri haline gelmiştir. Oositin kalitesini ve canlı doğum oranlarını artırmak, düşük ovaryen rezervi olan hastalarda over yanıtını iyileştirmek ve ovaryen hiperstimölasyon durumuyla karşılaşma riskini en aza indirmek için çeşitli OS protokolleri geliştirilmiştir (73).

2.3.2. Stimölasyonda Kullanılan Bazı Ajanlar

a) Klomifen Sitrat (CC)

Klomifen trifeniletillen yapısında nonsteroidal bir östrojen analogudur. Hem agonistik hem de antagonistik etkisi vardır. CC kullanan bir hastada endojen östrojenin hipotalamus ve hipofiz üzerindeki negatif feedback etkisini ortadan kalkarak, GnRH'nin salınım sıklığı, FSH, LH salgılanması artar ve ovaryen folliküller uyarılır. Folliköl gelişimiyle artan serum östrojen seviyeleri LH salınımını ve ovölasyonu tetikler (74).

CC' nin en önemli kullanım endikasyonu anovulatuvar kaynaklı infertilitedir. Oligomenoreik, amenoreik olan ve progesteron challenge testine normal cevap veren hastalar (DSÖ grup II); CC tedavisinden fayda görür. Over kisti, malignite şüphesi ve karaciğer hastalığında CC kullanımı kontrendikedir (74). Uygun seçilmiş olgularda CC tedavisi ile %75 ovölasyon elde edilebilir (75). Fakat CC; servikal mukus kalitesini bozar ve miktarında azalmaya neden olur. Endometrium

üzerinde ise antiöstrojenik etkisi vardır, endometrial büyümeyi durdurur. CC tedavisinde multifoliküler gelişim, gonadotropinlerle yapılan tedaviye oranla daha azdır (74).

b) Gonadotropinler

Gonadotropinler moleküler ağırlığı 30 kDa olan glikoprotein yapıda hormonlardır. Gonadotropinlerin karbohidrat içeriğinde galaktoz, mannoz, fruktoz, N-asetilnöraminik asit ve asetilglukozamin bulunur. Gonadotropinlerin yapısında bulunan sialik asit oranlarındaki farklılıklar yarılanma süresini belirleyen faktördür. hCG’ de 20, FSH’ da 5, LH’ da 1 veya 2 sialik asit vardır. Fazla miktarda sialik asit içeren preparatın yarılanma süresi daha uzundur. Bu sebeple üriner gonadotropinlerin yarılanma ömürleri LH ya da FSH’ ya oranla daha uzundur. Gonadotropinlerin α ve β olmak üzere 2 adet alt üniteleri vardır.

Bütün gonadotropinlerde aynı olan alt ünite alfa (α) alt ünitesidir. FSH , LH ve hCG’nin β alt ünitesi farklı uzunlukta aminoasit dizilimlerine sahiptir (74). Gonadotropinler, DSÖ-Grup-I hastalarda, CC dirençli anovulatuvar grupta (DSÖ-Grup-II) ve açıklanamayan infertilite gruplarında endikedir.

OS’ ta üç çeşit gonadotropin kullanılır. Bunlar; üriner gonadotropinler, saflaştırılmış üriner gonadotropinler ve rekombinant gonadotropinlerdir.

- Human Menapozal Gonadotropin (hMG, Menotropin): Postmenopozal kadınların idrarlarından elde edilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, kas içine enjekte edilir. hMG preparatları çeşitli üriner kökenli

proteinleri de içerir. Bu proteinler hMG kullanımında ortaya çıkan alerjik reaksiyonlardan sorumludur (74).

- Saflaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, uFSH): İdrardan LH' ın uzaklaştırılması yoluyla oluşturulur. Bir ampulde 75 IU FSH, 1 IU' den az miktarda LH içerir, kas içine enjekte edilerek kullanılır.
- Yüksek Oranda Saflaştırılmış FSH (FSH-HP): 75 IU FSH ve 0,001 IU'den daha az LH içermektedir. Preparata eklenen hCG LH aktivitesini sağlar. Bu gonadotropinlerin üriner protein miktarları çok az olması nedeniyle subkütan olarak uygulanabilirler.
- Rekombinant FSH (r-FSH): Farelerin over hücrelerine FSH üretimini kodlayan genler eklenerek FSH sentezlenmesi ve biyoaktif FSH salgılanımı sağlanır. Ardından anti-FSH monoklonal antikorlar sayesinde saflaştırılır. Rekombinant FSH 'ların yarılanma ömürleri daha kısa ve asiditeleri daha düşüktür. Fakat östrojen sekresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar (76). Rekombinant gonadotropinlerin en önemli avantajı; üriner protein miktarlarının düşük olması, daha kararlı yapıda olmaları ve ayrıca biyolojik aktivitelerinin bireyler arasında çok daha az değişkenlik göstermesidir.
- Rekombinant LH (r-LH): Rekombinant FSH gibi elde edilirler. Bir ampulde 75 IU LH içerir ve subkütan uygulanır. Hipogonadotropik hipogonadizm tanılı hastalarda (DSÖ grup I); OS' ta ya da ovülasyonu tetiklemek amacıyla kullanılmaktadır.
- Human Koryonik Gonadotropin (hCG): LH ile aynı α subüniteye ve aynı fonksiyona sahip idrardan elde edilen glikoprotein yapıda bir hormondur. Ovülasyonu tetiklemek amacıyla kullanılır. Bir ampul içerisinde 5000 IU

hCG vardır ve kas içine uygulanır. Bu uygulama sonrasında granüloza hücrelerinin luteinizasyonu gerçekleşir, E2 sentezinden progesteron sentezine dönüşüm sağlanır, oosit maturasyonu gerçekleşir ve 36–40 saatin ardından folliküler rüptür meydana gelir. hCG’ nin LH’ a oranla OHSS yapma riski daha yüksektir. Bunun nedeni olarak hCG’nin vücuttan atılma hızı LH’ dan daha uzun sürede olur. Aynı zamanda hCG corpus luteumdan daha fazla miktarda östrojen ve progesteron salınımına neden olarak OHSS riskini artırır. Bütün bunların sonucu olarak dolaşımdaki bulunan fazla östrojen implantasyon başarısızlığına neden olup, erken gebelik kaybı oranını artırabilir (77).

- Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-hCG): r-hCG diğer gonadotropinlerdeki aynı yöntemler kullanılarak elde edilir. 250 mcg’ lik r-hCG, yaklaşık 6500 IU üriner hCG ile eşdeğerdir. Subkutan yolla uygulanabilir.

Gonadotropin tedavisi yardımı ile sağlanan ovülasyon oranı yaklaşık olarak %90’ dır. Fakat hipogonadotropik hipogonadizm tanılı hastalarda 6 ay içerisindeki gebelik oranı %90’ lardayken, CC dirençli anovulatuvar hastalarda bu oran %30-60 civarındadır (78).

Ekzojen gonadotropin uygulamasındaki riskler: çoğul gebelik elde edilmesi ve OHSS’ dir.

2.3.3 Uygulanan IVF Tedavi Protokolleri

IVF tedavisi sırasıyla; kontrollü over stimülasyonu (KOS), oosit toplanması, in vitro şartlarda fertilizasyon ve embriyonun transferi şeklinde uygulanır. OS' ta farklı tedavi protokolleri kullanılmaktadır.

2.3.3.1. Doğal Siklus

Doğal IVF siklusu eksojen bir ajan kullanılmadan doğal siklus seyri takip edilerek gelişmiş olan tek oositin mid-siklus LH piki gerçekleşmeden toplanmasıdır. Over stimülasyonuna zaten zayıf yanıt veren (1–2 follikül) ya da stimülasyonun uygulanamayacağı hastalarda uygulanabilir. Doğal sikluslarda bir olgun oosit ve bir embriyo elde edilir. Siklusların iptal olma riskleri olabilir (%25–75). Başarı oranı düşük olup yaklaşık %7 civarındadır (79, 80). Dominant follikül yeterli boyuta ulaştığı zaman eksojen yolla hCG uygulanır. Tedavide GnRH antagonisti eklenmesi prematür LH pikini engeller ve bu siklusun sonuçlarında iyileşmeyi sağlar (81). Bu siklusun avantajı medikal ajanlara ihtiyaç duyulmadan, daha az bir maliyetle; çoğul gebelik ve OHSS gibi durumlardan hastayı korumasıdır.

2.3.3.2. Klomifen Sitrat (CC) ile Ovülasyon İndüksiyonu

CC; OS' ta kullanılan östrojen reseptör modölatörü olan bir ajandır. IVF tedavi süresince yalnız başına uygulanması nadirdir. Siklusun 3-5.günlerinden itibaren 5-7 gün süre boyunca uygulanacak dozu günlük 50-150 mg'dır. Siklus iptal oranları doğal siklus ile kıyaslandığında daha azdır. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo ve gebelik oranları ise daha fazladır (82). Eksojen kaynaklı hCG follikül yeterli olgunluğa geldiğinde uygulanır.

2.3.3.3.Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Agonisti Kullanılan Protokoller

Hipotalamustan salgılanan GnRH, dekaeptit bir yapıda bir hormon olup, yarı ömrü 2-4 dakikadır. GnRH' tan sentezlenen moleküller doğal moleküle göre enzimatik yıkıma karşı daha dirençli ve reseptör afinitesi daha yüksek moleküllerdir. Uzun süreli ve non-pulsatil bir biçimde uygulandığında hipofiz bezinde desensitizasyona sebep olan ajanlardır (83). OS esnasında da daha fazla düzeyde gonadotropin kullanımı ve daha yüksek E2 düzeyleri elde edilmesi nedeni ile siklusların %15-25' inde erken LH yükselişi görülmektedir. GnRH analoglarının (agonist ve antagonistlerin) tedaviye eklenme amacı erken LH yükselişini engellemektir.

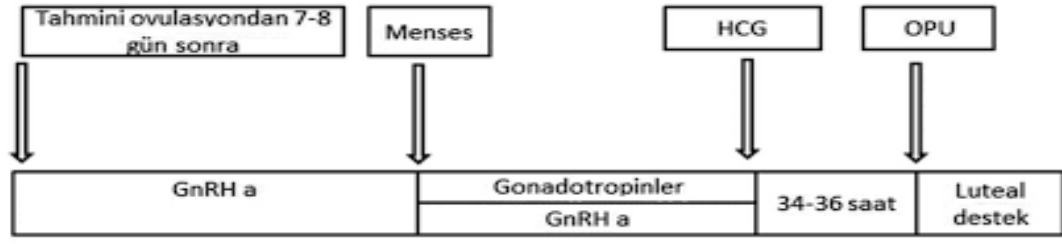
GnRH agonisti kullanılan bazı protokoller:

- ✓ Standart long protokol

- ✓ Ultralong protokol
- ✓ Oral kontraseptifler ile kombine long protokol
- ✓ Short protokol
- ✓ Ultrashort protokol
- ✓ Mikrod doz flare protokol
- ✓ GnRH agonist stop protokol

Tedavide kullanılan GnRH agonisti ajanları; leuprolid asetat, triptorelin, buserelin ve goserelin'dir. GnRH agonistleri ilk kullanımlarının ardından hipofiz üzerinde "flare etkisi" diye nitelendirdiğimiz, uyarıcı etkiyi gerçekleştirirler. Verilişi takiben 12 saat içinde yüksek miktarlarda FSH ve LH salınımına neden olurken, eş zamanlı FSH, LH ve E2 reseptörlerini arttıırırlar. Bu aynı zamanda GnRH agonisti ile ovülasyonun tetiklenmesi durumunu açıklayan mekanizmadır (84). Pulsatil olmayan bir şekilde GnRH agonisti uygulanişı ise, reseptörlerin down regülasyonuna ve gonadotropinlerin endojen salınımında azalmaya neden olur. Bu etki geri dönüşü olan bir etki olup, tedavi bittikten bir süre sonra normale döner (85).

Agonist ajan uygulanması ile erken folliküler fazda endojen gonadotropin sekresyonu baskılanıp, folliküllerin eş zamanlı büyümesi sağlanır. En sık tercih edilen protokol uzun (midluteal long) protokoldür. GnRH agonistine bir önceki siklusun mid-luteal döneminde (yaklaşık 21. gün veya ovülasyondan 1 hafta sonra) başlanır, siklus boyunca devam edilir (**Şekil 1**).



Şekil 1. Midluteal uzun (long) protokol (*TJRMS 2017;1 (1)*)

2.3.3.4. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Antagonisti

Kullanılan Protokoller

GnRH antagonistleri reseptör düzeyinde GnRH ile yarışarak gonadotropin salınımını baskırlar. Agonistlere oranla hızlı şekilde hipofizer desensitizasyon sağlar ve bu durum 8 saat içerisinde geri döner. Antagonistlerde flare etki gözlenmez. Hipoöstrojenik yan etkiler izlenmez (86).

Protokoller:

- Fiks uygulama
- Fleksibl uygulama
- Tek doz uygulama

2017 senesinde yapılan 50 çalışmayı içeren bir metanalizde, IVF ve PKOS hastalarında agonist ve antagonist kullanımları kıyaslanmış olup, antagonist

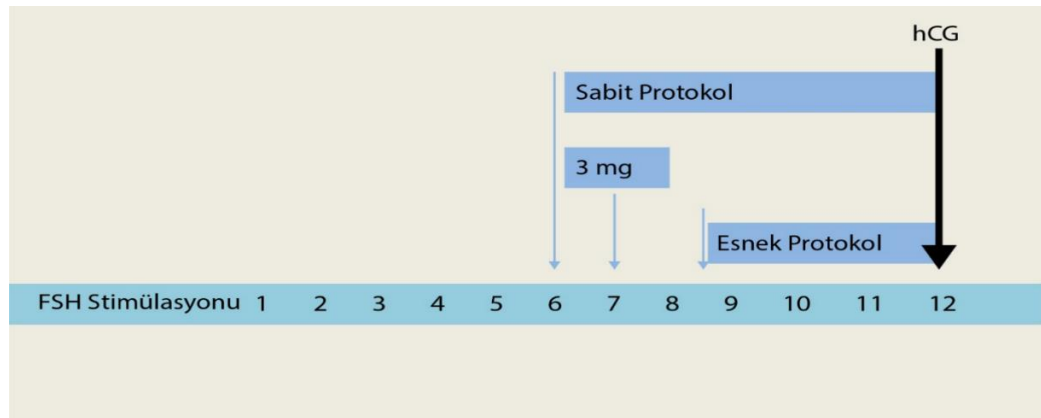
kullanımının OHSS riskini anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (87). En sık kullanılan ajanlar ganirelix ve cetrorelix olup, antagonistler iki şekilde kullanılabilirler:

Tek doz protokolü: 3 mg GnRH antagonisti geç folliküler fazda tek doz olarak verilir. Multipl doz protokolü: 0.25mg GnRH antagonisti, folliküler fazda birden fazla sayıda uygulanmaktadır.

Sabit (Fixed) Protokol: Siklusun 5-6. gününde gonadotropinlere ek 0.25 mg/gün dozda GnRH antagonisti (cetrorelix veya ganirelix) başlanıp, hCG uygulanan gün de dahil olacak şekilde ovülasyona kadar devam edilir.

Esnek (Flexible) Protokol: Menstrüasyonda stimülasyona başlanan folliküllerden 14 mm boyutuna ulaşıldığında, erken ovülasyon riskinden ve siklus iptalinden kaçınmak amacıyla uygulanır (88).

Genel hatlarıyla GnRH antagonist protokollerini içeren tedavi şeması **Şekil 2'** de gösterilmiştir.



Şekil 2. GnRH antagonist protokolleri - Sabit 6. gün protokolü: hCG uygulamasına kadar günlük 0.25 mg GnRH antagonisti uygulanması (Albano ve arkadaşları, F&S 1997). Tek doz protokolü:

stimülasyonun 7. gününde 3 mg GnRH antagonisti uygulanması (*Olivennes ve arkadaşları , HR 1998*). Esnek doz protokolü: foliküller >14 mm'ye ulaştığında 0.25 mg GnRH antagonisti uygulanması (*Diedrich ve arkadaşları , HR 1994*).

2.3.3.5. Hafif (Mild) Ovaryen Stimülasyon

IVF için hafif yumurtalık stimülasyonunun tutarlı bir tanımı olmamasına rağmen, Uluslararası Yardımlı Üremede Hafif Yaklaşımlar Derneği (ISMAAR) konsensüs grubuna göre, “hafif IVF” ile alınan oosit sayısının protokoller 2 ila 7 aralığında olmalıdır ve amaç 8 veya daha fazla oosit toplamak olduğunda kullanılan terim “konvansiyonel IVF” olmalıdır (89). Bazı yazarlar, yaklaşık 5 oosit elde etme amacı olduğunda kullanılan terimin minimum stimülasyon olduğunu, hedef maksimum 10 oosit olduğunda ise kullanılan terimin hafif simülasyon olduğunu öne sürmüşlerdir (90). Genel ilke, hafif yumurtalık stimülasyonunun IVF için tipik olarak kabul edilenden daha az agresif olmasıdır. Hafif stimülasyon tipik olarak, IVF için geleneksel bir stimülasyon protokolü ile tipik olarak kullanılacak olandan daha düşük dozlarda ve/veya daha kısa süreli eksojen gonadotropin içerir (91). FSH veya hMG tipik olarak 150 IU/ gün' den yüksek olmayan bir dozda uygulanır. GnRH antagonistleri artık ovülasyonun önlenmesi için hafif stimülasyon protokollerinde rutin olarak kullanılmaktadır.

Hafif stimülasyon protokolleri genellikle tek başına veya gonadotropin ile kombinasyon halinde CC veya aromataz inhibitörleri gibi oral ilaçların kullanımını içerir. Geç folliküler fazda GnRH antagonisti ve FSH eklentisi ile modifiye edilmiş doğal döngü IVF’ te kullanılabilen bir seçenektir (92, 93).

2.3.4. Ovaryen Stimölasyona Yanıtın Değerlendirilmesi

OS yardımcı üreme tedavilerinde eksojen gonadotropin uygulanmasıyla overlerden ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek için o siklusta birden fazla follikölün geliştirilmesidir.

Ovaryen yanıtı öngörebilmek için, OS' ta hasta için en uygun ve kişiselleştirilmiş tedavi uygulanması çok önemlidir (94). Eksojen gonadotropinlerden FSH, hMG preparatları tek ya da birlikte kullanılabilir, yardımcı olarak LH preparatları eklenebilir (95). Uygulanan doz 75-450 IU arasında bireyselleştirilerek farklı kullanımlarda olabilir. Normal ovaryen yanıt beklediğimiz hastalarda stimölasyona 150-225 IU/gün ile başlanır (96, 97). Ardından follikölometri ve E2 düzeyleri takip edilir. Folliköl boyutları 17-19 mm olduğunda ovölasyon tetiklenir.

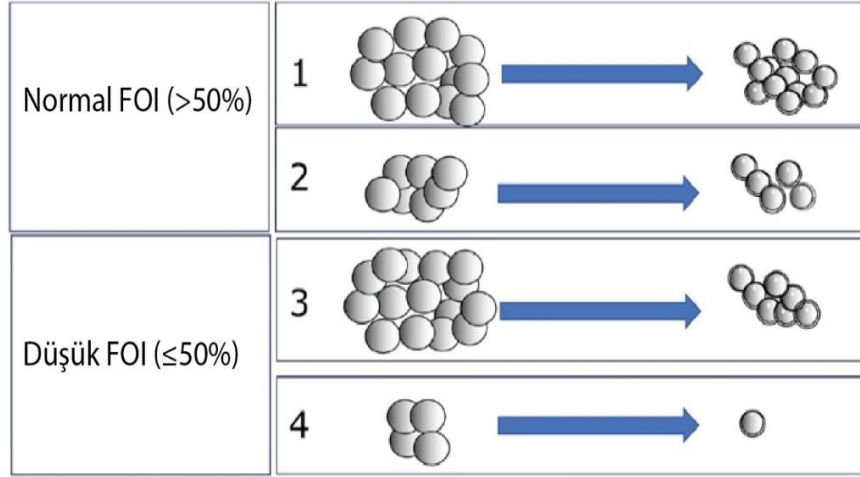
Patofizyolojinin henüz net olarak anlaşılamaması ve zayıf ovaryen yanıt veren hastalar arasındaki heterojenite nedeniyle sınıflandırılma yapılmasına gereksinim duyulmuştur.

2.3.4.1. FORT ve FOİ

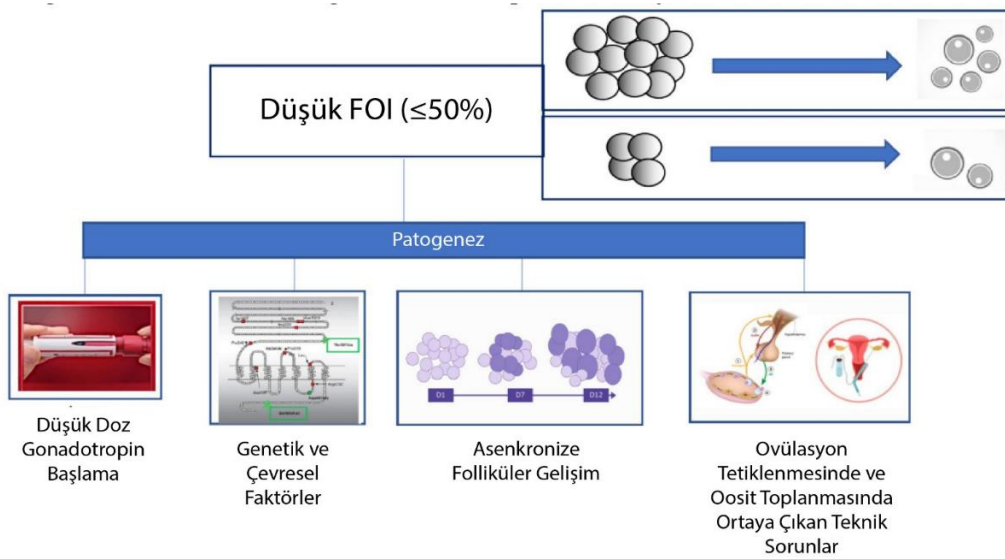
Alviggi C. ve arkadaşları tarafından, 2018 yılında yapılan bir çalışmada OS' a yanıtı değerlendirmek için FOİ parametresini önermişlerdir. FOİ; OS sonrasında oosit toplama (OPU) işlemiyle toplanan toplam oosit sayısı ile bazal antral follikül sayısı arasındaki oranıdır (**Şekil 3**). Yine bu çalışmada FORT parametresinin toplanan oosit sayısı hakkında bilgi olmaması nedeniyle FOİ'nin FORT yerine kullanılabilir bir alternatif olduğu veya her iki parametrenin eş zamanlı kullanılarak ovaryen yanıtı yanıtı daha iyi öngörebileceği savunulmuştur (94). Fakat yeni önerilmiş bir parametre olması nedeniyle bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Gonadotropin stimülasyonuna (veya hipo-yanıt) karşı ovaryen direnci ele almak için FORT kavramına, yani OS sonunda toplanan toplam oosit sayısı ile mevcut AFS arasındaki oran olan alternatif bir yaklaşım olarak FOİ şekillenmiştir (**Şekil 3-4**).

FOİ; OS' a verilen hipo-yanıt ile suboptimal yanıt arasındaki farkı gösterir. Ayrıntılı olarak, olgu 2' de ve 3' te toplanan oosit sayısı 4-9 arasında olup optimalin altında bir yanıt gösterilmiştir. Bununla birlikte, yalnızca olgu 3' te, stimülasyonun başlangıcında AFS' nin 15 olmasına rağmen sadece 7 oositin toplandığı bir zayıf-yanıt profilini gösterir ($FOİ < \%50$). Öte yandan, 2. olguda düşük oosit sayısına rağmen, bu varsayımsal kişide 7' lik bir AFS' den toplanan 5 oosit vardır ve bu da normal bir $FOİ \geq \%50$ göstermektedir. Son olarak, olgu numarası 4; hem düşük rezervli hem de zayıf yanıtı olan bir hastayı göstermektedir. Bu nedenle, yukarıdaki örneklerle dayanarak, düşük rezerv ile optimal olmayan/ zayıf yanıtın eş anlamlı olmadığı açıktır.

$$FOI^* (\text{Folikül-Oosit İndeksi}) = \text{Oosit Sayısı} / \text{Antral Folikül sayısı} \times 100$$



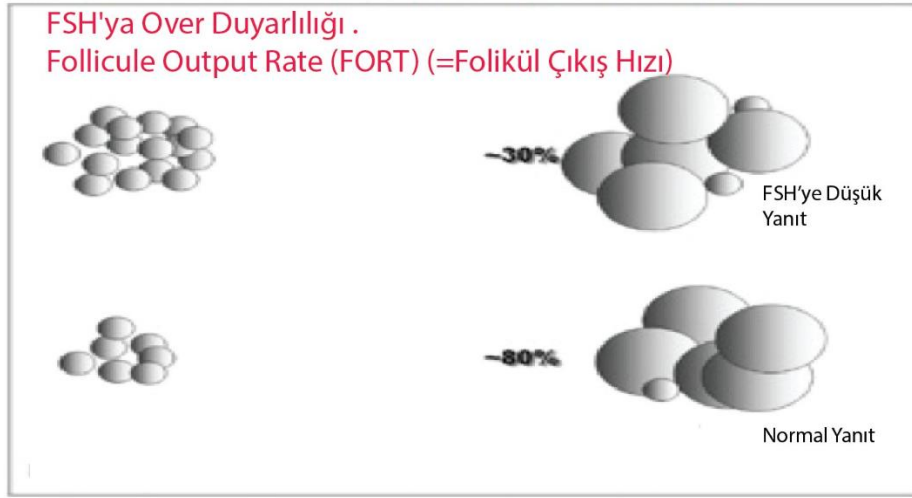
Şekil 3. FOİ 1) Stimülasyon sonunda toplanan oosit sayısının AFS ile uyumlu olduğu normal FOİ' li bir hastayı göstermektedir. 2) Toplanan oosit sayısının suboptimal olduğu (4 ile 9 arasında) ancak normal bir FOİ' li olan bir hastayı göstermektedir. 3) Zayıf yanıtı olan bir hastayı göstermektedir. Bu hastada, bazal AFS 15 olmasına rağmen sadece 7 oosit toplanmıştır (FOİ<%50). 4) Hem düşük rezervli hem de zayıf yanıtı olan bir hastayı göstermektedir (94). (*Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 589)



Şekil 4. Düşük FOİ' nin patogenezi (*Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 589)

Gonadotropinlere verilen ovaryen yanıtı düzenleyen mekanizmalar henüz tam olarak açığa kavuşturulmasa da, FSH' ya olan duyarlılık sağlıklı ve farklılaşmış granuloza hücrelerinin varlığını yansıtır olabilir (98). Granuloza hücrelerinde FSH sinyal reseptörlerinin bulunmasının yanı sıra bu hücreler sinyal iletimi, steroidogenez, hücre farklılaşması gibi birçok görevde rol oynar. Bu sebeple, antral folliküllerin FSH' ya verdiği yanıtın, antral folliküllerin iyilik durumunun bir göstergesi gibi değerlendirilebilecek olmasıyla beraber; FSH' ya yanıt veren antral follikül oranının yüksek olması, yardımcı üreme teknikleri kullanılarak elde edilen gebelik oranlarının da artacağını düşündürmektedir (99).

FORT, FSH uygulamasına yanıt olarak elde edilen preovulatuvar follikül sayısı ile önceden var olan küçük antral follikül havuzu arasındaki oran ile hesaplanır ($FORT = \frac{\text{Preovulatuvar follikül}}{\text{Antral follikül sayısı}} \times 100\%$) (100). (Şekil 5) Dolayısıyla bu oranda toplanan oosit sayısının önemi olmayıp, OPU ile ilişkili olabilecek faktörlerden etkilenmez ve FOİ' ye oranla daha objektif bir değerlendirme sunar (101). Düşük FORT indeksleri de azalmış over rezervi belirteçleri ile ilişkilidir (102).



Şekil 5. FSH duyarlılığını belirlemede kullanılan FORT' un anlamı (*Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 589)

2012 yılında Gallot ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; çeşitli nedenlerle infertil kabul edilen 322 kadında IVF sonrası gebelik oranı ile FORT arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Klinik gebelik oranlarının düşükten yüksek FORT gruplarına doğru giderek yükseldiği belirtilip anlamlı bulunmuştur. (Sırasıyla %33,3, %51.2 ve %55.7, $p=0,003$) (99).

2.4. İnfertilite Ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (Dhea-S)

Dehidroepiandrosteron doku sulfotransferaz/sülfataz aktivitesiyle hızlı bir şekilde klerensi daha düşük, yarılanma süresi daha uzun ve gerçekte androjenik aktivitesi olmayan DHEA-S ' a dönüşür (103).

DHEA ve sülfatlanmış formu olan DHEAS, esas olarak adrenal bezlerin retiküler bölgesi tarafından kolesterolden üretilen androjenik hormonlardır. Bu bez, DHEA üretiminin %90'ını ve DHEAS üretiminin ise %100'ünü oluşturur. Bu hormonun diğer üretim yerleri testisler, yumurtalıklar, yağ dokusu, beyin ve deridir (104, 105).

DHEA, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılan, kortizolünkine benzer günlük ritme eşlik eden, adrenal tarafından pulsatil bir şekilde salgılanır (106).

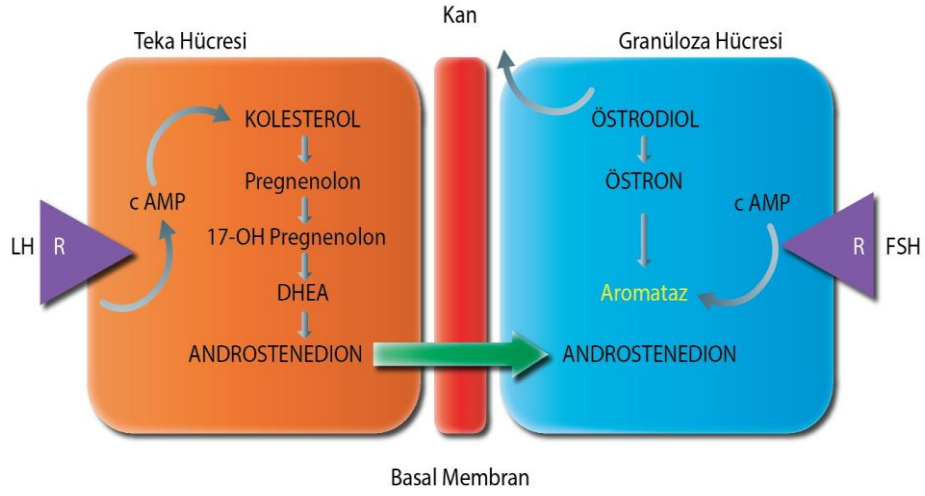
30 ila 40 yaşları arasında bu hormonun seviyesinde bir düşüş başlar ve 70 yaşına gelindiğinde, 20 yaşında mevcut olan hormon miktarının sadece %25' i veya daha azı vardır (107). Daha yüksek biyoyararlanımları nedeniyle, DHEAS' ın serum seviyeleri klinik muayenelerde bir ölçüt olarak kullanılır. Çoğu DHEA, dolaşıma salınmadan önce DHEA-S' a dönüştürülür ve bu sülfatlanmış form, vücudun ihtiyaç duyduğu şekilde tekrar DHEA' ya dönüştürülebilir. Buna karşılık, DHEA hızla testosteron ve östrojene dönüşür.

Araştırmalar, DHEA' nın interleukin-6 ve alfa tümör nekroz faktörünü azalttığını, proinflamatuar sitokinleri ve inflammatuar kaskadın merkezi faktörü olan kappa-beta nükleer faktörünü azalttığını göstermiştir (108).

Sentetik DHEA, yabani soyada bulunan ve çıkarılan diosgenin' den üretilir. Erkekler için belirtilen DHEA dozu 50 ila 100 mg/gün arasındadır, ancak doz 100 mg' a yakın olduğunda aromatisasyon tehlikesi vardır. Kadınlarda doz 12.5 ila 25 mg arasında değişmektedir. Bu nedenle, DHEA takviyeleri kullanan hastalarda testosteron ve östrojen düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gerekir (109).

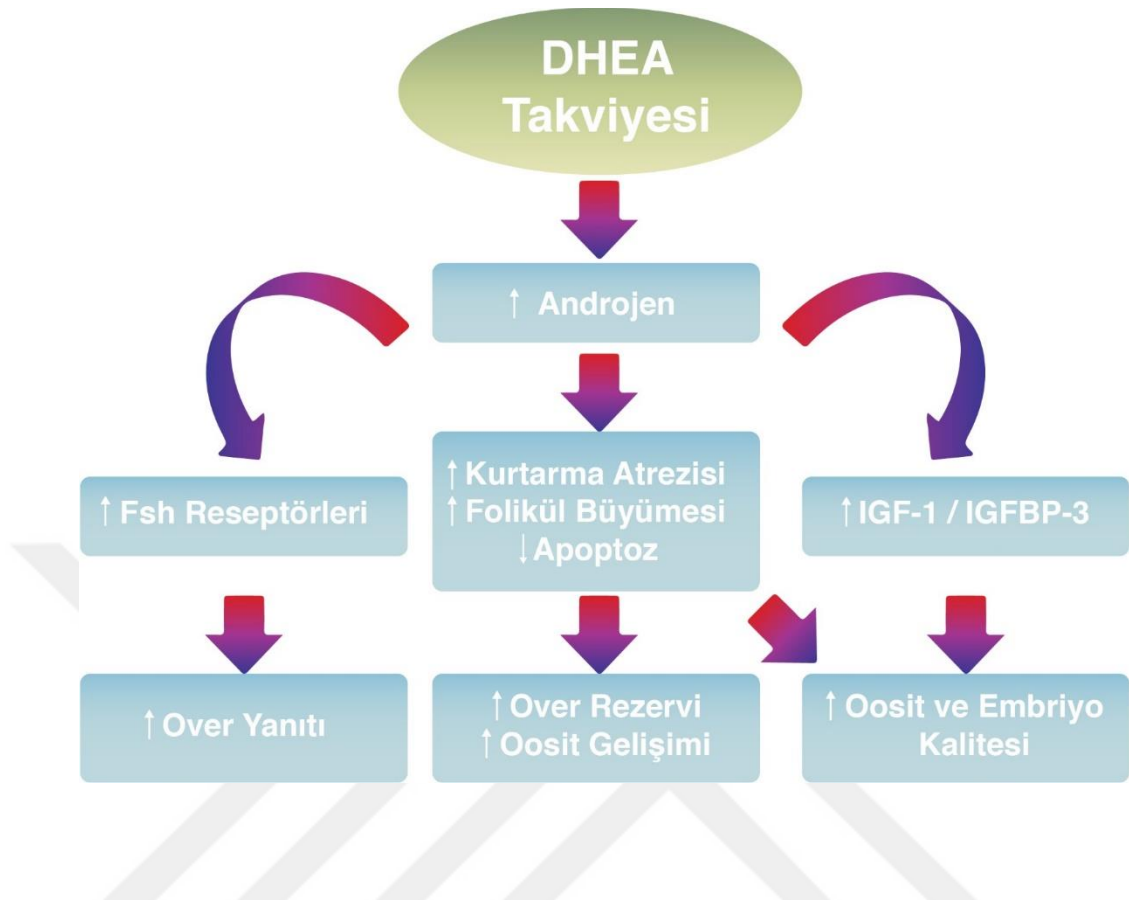
DHEA takviyesinin OS' a zayıf yanıt verenlerde olası terapötik etkileri ilk olarak 2000 yılında Casson ve ark. tarafından bildirilmiştir (110). O tarihten bugüne kadar farklı ülkelerdeki over rezervi azalmış kadınlarda DHEA takviyesi protokollerini kullanmış ve çoğu zaman olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir. Laboratuvar hayvanları ile yapılan deneysel araştırmalar; androjenlerin FSH' ın follikülogenez üzerindeki etkisini güçlendirebileceğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar, bu hayvanlarda testosteron veya dihidrotestosteron kullanımının granüloza hücrelerinin plazma zarlarındaki FSH reseptörlerinin sayısını arttırdığını bildirmiştir (111). Bu bulgular, androjenlerin, steroidogenezin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığını öne süren iki hücreli teoriyi desteklemektedir.

Teka hücreleri çok sayıda LH reseptörüne sahiptir ve aralarında bağlanma meydana geldiğinde, cAMP aktivasyonu ile, kolesterolden androstenedion sentezi ile sonuçlanır. Androstenedion, teka hücrelerinin bazal membranını geçer ve overin granüloza hücrelerine girer. Bu bölgede, FSH ve aromataz enziminin aktivasyonu altında androstenedion, östron ve E2' ye dönüştürülür. DHEAS takviyesi atrezik follikülleri kurtarabilir, preantral follikül büyümesini teşvik edip, apoptozu baskılayabilir ve böylece over rezerv seviyelerini artırabilir. (**Şekil 6**) (111).



Şekil 6. Androjenlerin steroidogenezin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığını gösteren iki hücre teorisi (Stocco C. Aromatase expression in the ovary: Hormonal and molecular regulation. *Steroids*. 2008;73(5):473-487)

Bazı araştırmacılar tarafından, DHEA ile 8 haftalık ön tedaviden sonra gonadotropin ile OS uygulanan hastalarda IGF-1 geçici bir artış gözlemlenmiştir. Hipotez, DHEA'nın OS üzerindeki etkisinin artan IGF-1'in aracılık edebilme ihtimali üzerinden IGF-1'in DHEA tedavisi ile oositlerde ve embriyo kalitesinde iyileşme ile embriyo gelişimi açısından olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu hormonun uygulanması, muhtemelen artan androjen seviyelerinin aracılık ettiği IGF-I bağlayıcı protein tip 3'ün (IGFBP-3) seviyelerini de yükseltebilir. Bu nedenle, IGF-I/ IGFBP-3 oranı oosit kalitesi ve olgunluğunun göstergesi olabilir (112-115). (Şekil 7)



Şekil 7. Over rezervi azalmış hastalarda DHEAS' ın olası etkilerinin mekanizması

(*Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011; 9: 67)

Günümüzde androjenler, ovaryen yanıtı iyileştirmek amacıyla yardımcı üreme tedavilerinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, düşük ovaryen rezervi olan hastalarda ekzojen FSH ile stimülasyona yanıtı iyileştirmek için ovaryen indüksiyondan önce androjenler verilmiştir. Araştırmalar, AFS düşük olan hastalarda orta dozda androjenlerle yapılan tedavilerin, oosit ve embriyoların hem miktarını hem de kalitesini artırabildiğini ve yardımcı üreme tedavilerinde olumlu sonuçlara yol açabileceğini açıklamıştır. Bununla birlikte, bazı çalışmaların ovaryen rezervi azalmış kadınlarda IVF için DHEA takviyesinin klinik gebelik oranını arttırmadığını gözlemlemek önemlidir (115-119).

Yaptığımız bu çalışmada da ovaryen yanıt etkisi henüz tartışmalı bir konu olan serum DHEAS düzeylerinin ovaryen stimülasyondaki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 24/01/2022 tarih ve 51 karar numarasıyla onay alınmıştır. Etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

3.1. Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'ne Ocak 2018 ve Aralık 2022 tarihleri arasında IVF tedavisine devam etmiş olan infertil hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya IVF tedavisi alan 600 hasta ve bu hastalara ait olan 732 IVF siklusu dahil edildi. Hastalarda OS' a yanıt FORT ve FOİ parametreleri kullanılarak değerlendirildi. FORT %40' ın ve FOİ %50' nin altındaki değerlerde düşük yanıtı olarak kabul edildi. FORT %80 üzeri değerler yüksek yanıtı olarak kabul edildi. IVF tedavi sikluslarında OS yapılan hastaların dosya kayıtlarında bazal DHEAS seviyeleri ile OS' a yanıtları arasında ilişkinin olup olmadığı araştırıldı. FORT ve FOİ bakılarak düşük ovaryen yanıtı (beklenen/beklenmeyen) ve normal ovaryen yanıtı hastalar gruplara ayrılarak bu gruplar arasında ortalama bazal DHEAS düzeyleri kıyaslandı.

3.2. Tedavi Siklusu, Serum Hormon Düzeyleri ve TV-USG

IVF tedavisine başvuran hastalardan menstrual sikluslarının 3. Gününde yapılan TV-USG' de AFS, periferal kandan alınan bazal DHEAS, FSH, LH, E2 düzeyleri ve ovülasyon tetikleme günündeki E2 düzeyi Beckman Coulter OV Monitor (Brea, CA, A.B.D.) ile ölçülmüş veriler kaydedildi.

OS için hastaların 53' ünde rekombinant FSH (Gonal-F®; Merck Serono, İstanbul, Türkiye; ve Puregon®; Merck Sharp Dohme, Türkiye), 93'ünde insan menopozal gonadotropin (hMG) (Menogon®, 75 IU, Ferring, Türkiye, Menopur®, 75 IU, Ferring, Türkiye), 574' sında her ikisinin kombinasyonu kullanıldı. 12 tanesinde ise FSH ve lutropin alfa (Lutrisal®, 75 IU, Merck Serono, İstanbul, Türkiye) beraber kullanıldı. Gonadotropinlerin başlangıç ve idame dozu hastaların yaşı, VKİ, bazal AFS ve FSH seviyelerine bağlı olarak bireyselleştirildi. Anovülasyon ve oligoovülasyon olan hastalarda IVF endikasyonu olarak ovulatuar faktör kabul edildi.

Hastaların %73' ünde antagonist sabit protokol, %8' inde antagonist esnek protokol, %15' inde CC ile indüksiyon ve kalan hastalarda ise uzun veya diğer protokoller uygulandı. Antagonist protokolde hastalara menstrual siklusun 2- 3. gününde rekombinant FSH (Gonal-F; Merck Serono, İstanbul, Turkey) ve/veya hMG (Menogon®, 75 IU, Ferring, Türkiye, Menopur®, 75 IU, Ferring, Türkiye, Merional®, 75 IU, IBSA, Türkiye) başlandı. Folliküller 13-14 mm' ye ulaştığında günlük 0,25 mg setroreliks (Cetrotide; Asta Medica, Frankfurt, Germany) uygulandı. Ovülasyon tetikleme uygulanacak güne kadar devam edildi.

Uzun protokolle stimölasyon uygulanan hastalara önceki siklusun midluteal fazında 1mg leuprolid asetat uygulandı. E2<50pg/ml olduğunda eksojen rekombinant FSH (Gonal-F; MerckSerono, İstanbul, Türkiye) ve/veya hMG Menogon®,75 IU, Ferring, Türkiye, Menopur®,75 IU, Ferring, Türkiye, Merional®,75 IU, IBSA, Türkiye) başlandı ve leuprolid asetat (Lucrin; Abbott, Cedex, Fransa) 0,5 mg' a düşürölerek uygulandı ve bu uygulama ovölasyon tetikleme gününe kadar devam edildi

Folliköler gelişimin izlenmesi ve gonadotropin doz ayarlamaları, seri ultrasonografi ve serum E2 ölçölmleri ile yapıldı. Folliköl çapı ≥17 mm olan 2 veya daha fazla dominant folliköl olduğunda rekombinant hCG (Ovitrelle®, 250 mcg Merck Serono, Türkiye) veya GnRH agonistleri (Leuprolid 1mg (Lucrin®), Triptorelin (Gonapeptyl®) 0,2 mg) ile ovölasyon tetiklendi. Endometrial kalınlık, ovölasyon tetikleme yapıldığı gün transvajinal ultrasonografi ile ölçölldü ve kaydedildi. Ovölasyon tetikleme uygulamasından 36 saat sonra TV-USG rehberliğinde oosit toplanması yapıldı ve tüm kadınlara midazolam (Dormicum®, Roche, Türkiye) ile intravenöz sedasyon uygulandı. Metafaz II (M2) oositleri, ICSI ile döllendi. Bunun için sperm örnekleri gradient tekniğı ile hazırlandı. Hastanın embriyoları 3-5.gün duruma göre ve kanuni regölasyona göre 1-2 adet suprapubik ultrasonografi eşliğinde transfer edildi. Luteal faz 90 mg intravajinal progesteron jel (Crinone gel 8%®, Merck Serono, Türkiye) veya 200mg mikronize progesteron 2*2 (Progestan kapsöl® Koçak Farma, Türkiye) ile desteklendi. Hastalar 14. günde gebelik testi için çağrıldı, sonucu pozitif olanlarda luteal faz desteğı 12. haftaya kadar devam edildi.

3.3. İstatiksel değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi SPSS for Windows 26.0 (Statistical Package of Social Science) paket program kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanılarak incelendi.

Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile gösterildi. Bağımsız gruplar (FORT içi ve FOİ içi grupları) arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-test yöntemi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre verilerin istatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak anlamlı kabul edildi.

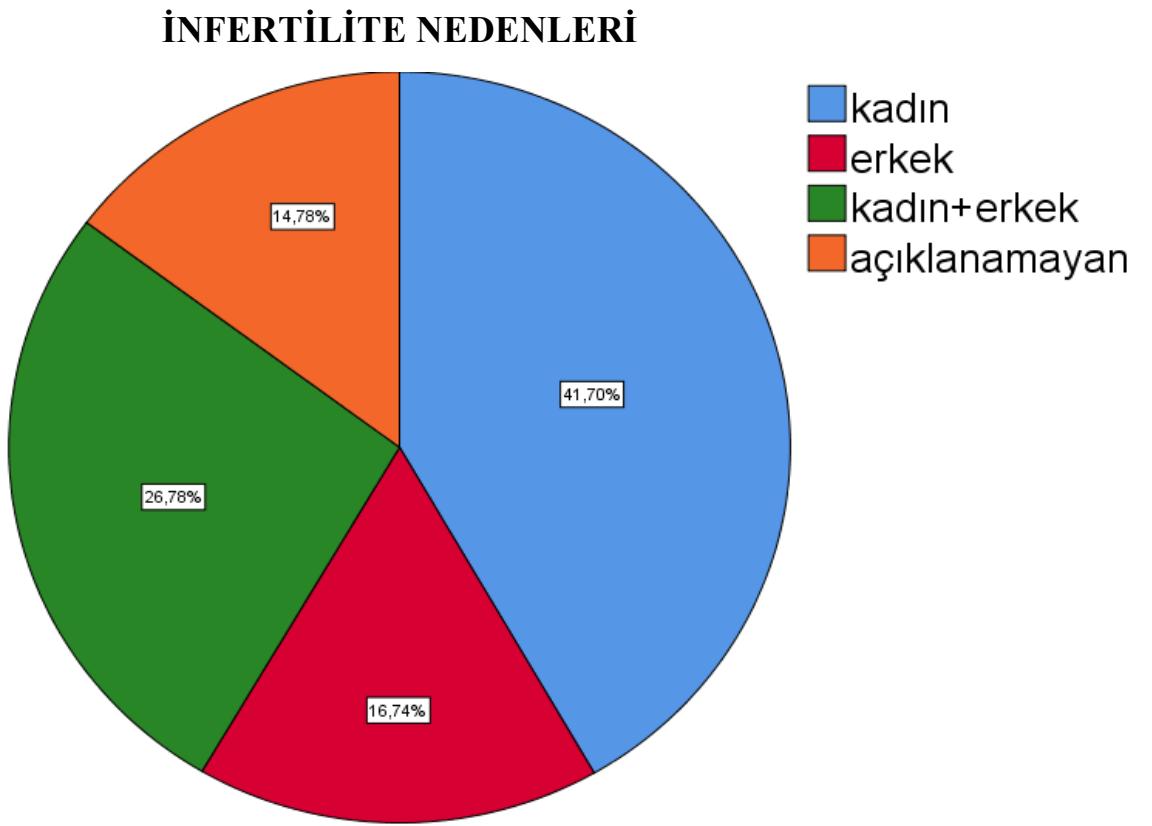
4.BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 600 hastaya uygulanan 732 IVF siklusu dahil edildi. Tüm hastaların demografik ve klinik verileri ortalama $\pm$ standart sapma değerleri şeklinde Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri ve tedavi siklus verileri

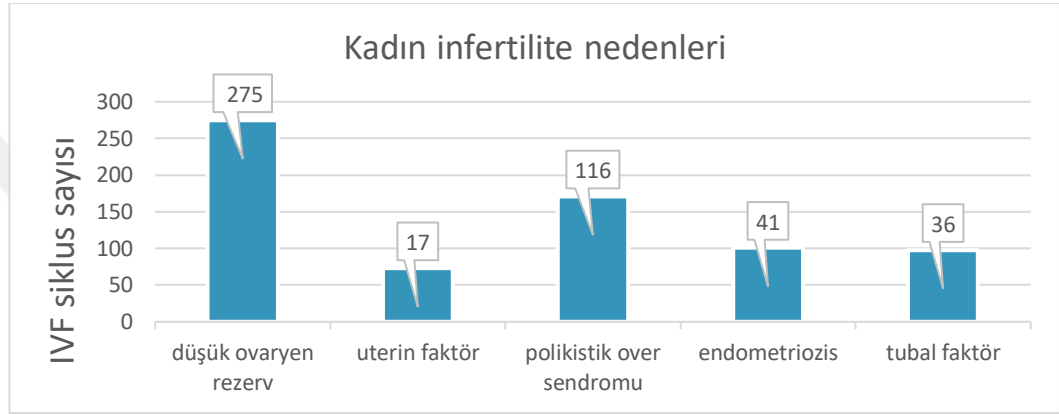
Parametre: Toplam siklus sayısı (n: 732)	Tanımlayıcı değerler Ortalama $\pm$ Standart sapma
Siklus deneme sayısı	2,40 $\pm$ 0,510
İptal sayısı	0,40 $\pm$ 0,245
Yaş (y)	32,80 $\pm$ 6,05
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	25,72 $\pm$ 4,67
İnfertilite suresi (yıl)	6,91 $\pm$ 7,02
Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)(ug/dl)	243,04 $\pm$ 129,67
AMH (ng/ml)	0,51 $\pm$ 0,44
Bazal AFS	5,20 $\pm$ 1,30
Bazal FSH (mIU/ml)	8,82 $\pm$ 2,96
Bazal Östradiol(E2) (pg/ml)	46,80 $\pm$ 3,96
Bazal LH (mIU/ml)	4,92 $\pm$ 1,77
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,46 $\pm$ 0,18
Antagonist günü bakılan LH (mIU/ml)	4,64 $\pm$ 3,58
Antagonist günü bakılan E2 (pg/ml)	343,80 $\pm$ 145,45
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,46 $\pm$ 0,27
Antagonist günü ölçülen en büyük follikülün çapı (mm)	14 $\pm$ 2,23
İndüksiyon suresi (gün)	8,20 $\pm$ 0,83
Başlama dozu (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) (IU)	352 $\pm$ 73,87
Toplam doz (IU)	2615,50 $\pm$ 399,78
Ovülasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı(mm)	10,96 $\pm$ 2,10
Ovülasyon tetikleme günü E2 (pg/ml)	789,20 $\pm$ 383,27
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)	4,04 $\pm$ 3,40
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL)	0,48 $\pm$ 0,26
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı	2,60 $\pm$ 0,54
Toplam oosit sayısı	3,60 $\pm$ 3,13
Toplam M2 oosit sayısı	3,20 $\pm$ 2,28
Pronükleus (PN) sayısı	2,40 $\pm$ 1,67
Transfer edilen embriyo sayısı	1,40 $\pm$ 0,54

Çalışmamamıza alınan 600 hastanın 250'sine (%41,7) kadın faktör nedenli, 160 'ına (%26,7) kadın+erkek faktör nedenli, 100' üne (%16,7) sadece erkek faktör nedenli ve 90' ına (%14,8) ise açıklanamayan infertilite endikasyonu ile IVF tedavisi uygulandı. İnfertilite nedenlerinin dağılımı **grafik 1**' de gösterilmiştir.



Grafik 1: IVF Uygulanan Hastaların Endikasyonlarının Dağılımı

Çalışmamıza aldığımız kadınlarda infertilite nedenleri incelendiğinde; 732 IVF siklusu içerisinde 485'inin kadın infertilitesi nedeni uygulandığı görülmüştür. Bu nedenler sırasıyla; DOR (n: 275), PKOS (n: 116), endometriozis (n: 41), tubal faktör (n: 36) ve uterin faktör (n: 17)' dir. **(Grafik 2)**



Grafik 2: Kadın İnfertilitesine Neden Olan Faktörler

Tüm hastaların dahil edildiği değerlendirmede:

DHEAS düzeyleri ile $FOİ < 50$ ve $FOİ \geq 50$ olan hastalar kıyaslandığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (193,4' e karşın 196,9 $p = 0,63$).

İnertilite süresi; $FOİ < 50$ olan grupta, $FOİ \geq 50$ olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek izlendi. (Sırasıyla 4,96' ya karşın 4,28, $p = 0,027$). Bazal AFS, bazal FSH düzeyi ve bazal LH düzeyi $FOİ < 50$ olan grupta $FOİ \geq 50$ olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi. (Sırasıyla; 11,8'e karşın 10,4, $p = 0,018$, 9,45'e karşın 8,69, $p = 0,026$ ve 6,1 'e karşın 5,4, $p = 0,016$).

Transfer edilen embriyo sayılarının, ovülasyon tetikleme günü E2, progesteron düzeyinin, ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısının ve toplam oosit sayısının, FOİ $\geq$ %50 olan grupta; FOİ<%50 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. (Sırasıyla; 1,48' e karşın 1,25, $p=0,06$, 2508' e karşın 1837 $p=0,00006$, 1,1' e karşın 0,9 $p=0,007$, 5,1' e karşın 4,19 $p=0,0001$, 8' e karşın 3,26 $p=0,0001$).

Yaş, VKİ, infertilite süreleri, AMH düzeyleri, bazal FSH, E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün bakılan E2, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığında ölçülen en büyük follikül çapları, indüksiyon süreleri, tedaviye başlama dozları (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz), kullanılan toplam dozlar, ovülasyon tetikleme günü ölçülen endometrium kalınlıkları ve ovülasyon tetikleme günü bakılan LH düzeyleri açısından FOİ<%50 ve FOİ $\geq$ %50 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Tüm hastaların demografik özelliklerinin ve tedavi sikluslarının FOİ<%50 ve FOİ≥%50 olan gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	FOİ <%50	FOİ ≥%50	p değeri
Yas (y)	32,4±5,62	31,7±5,62	0,083
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m2)	25,9±5,69	25,4±4,22	0,2
İnfertilite suresi (yıl)*	4,96±3,86	4,28±3,66	0,027*
Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)(ug/dl)	193,4±84,4	196,9±94	0,63
AMH (ng/ml)	3,19±3,7	2,34±2,2	0,11
Bazal AFS*	11,8±7,9	10,4±7	0,018*
Bazal FSH (mIU/ml) *	9,45±4,62	8,69±3,71	0,026*
Bazal Östradiol(E2) (pg/ml)	50,8±76	43,4±18,8	0,11
Bazal LH (mIU/ml) *	6,1±4,3	5,4±3,5	0,016*
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,73±2,5	0,65±1,4	0,6
Antagonist günü bakılan E2 (pg/ml) *	578±483	704±613	0,039*
Antagonist günü bakılan LH (mIU/ml)	7±8	5,7±6,5	0,13
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,72±0,98	0,67±0,55	0,54
Antagonist günü ölçülen en büyük follikülün çapı (mm)	13±1,8	13±2	0,9
İndüksiyon suresi(gün)	10,7±3,8	10,4±2,6	0,27
Başlama dozu (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) (IU)	294,4±76,5	296,1±70	0,78
Toplam doz (IU)	2767±1154	2731±1141	0,69
Ovülasyon tetikleme günü Endometrium Kalınlığı(mm)	10,8±2	10,6±2	0,35
Ovülasyon tetikleme günü E2(pg/ml) *	1837±1378	2508±1844	0,00006*
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)	4,5±6,5	3,6±4,9	0,094
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL) *	0,9±0,8	1,1±1	0,007*
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı*	4,19±2,7	5,1±3,2	0,0001*
Toplam oosit sayısı*	3,26±2,95	8±5,82	0,0001*
Transfer edilen embriyo sayısı*	1,44±0,51	1,65±0,58	0,0001*

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n ± sd) şeklinde verildi. (t-test, p<0,05 anlamlı)

DHEAS düzeyi ile FORT<%40 ve FORT≥%40 olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (200,6' ya karşın 193, $p=0,33$).

Yaş, tedaviye başlama dozu, tedavide kullanılan toplam doz, ovülasyon tetikleme günü bakılan progesteron düzeyleri ve ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayıları; FORT ≥%40 olan grupta, FORT<%40 olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti. (Sırasıyla 32,4' e karşın 31,2, $p=0,006$, 305,7' e karşın 280,6, $p=0,0004$, 2853' e karşın 2560 $p=0,01$, 1,1'e karşın 0,9 $p=0,036$ ve 5,22'e karşın 3,85, $p=0,001$).

VKİ, AMH düzeyi, AFS ve bazal LH düzeylerinin; FORT<%40 olan grupta; FORT ≥%40 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi (Sırasıyla; 26,5' e karşın 25, $p=0,0003$, 3,43 'e karşın 2,1, $p=0,019$, 3,9 'a karşın 8,8 $p=0,001$ ve 6,3'e karşın 5,2, $p=0,001$).

İnfertilite sureleri, bazal FSH, E2, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün bakılan LH, E2, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığında ölçülen en büyük follikül çapları, indüksiyon süreleri, ovülasyon tetikleme günü ölçülen endometrium kalınlıkları, ovülasyon tetikleme günü bakılan E2, LH düzeyleri, toplam oosit sayıları ve transfer edilen embriyo sayıları ile FORT<%40 ile FORT ≥%40 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p >0,05$).

(Tablo 9)

Tablo 9. Tüm hastaların demografik özelliklerinin ve tedavi sikluslarının FORT<%40 ve FORT≥%40 olan gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	FORT <%40	FORT ≥%40	p değeri
Yas (y)	31,2±5,52	32,4±5,54	0,006*
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	26,5±5,2	25±4,7	0,0003*
İnfertilite süresi (yıl)	4,78±3,65	4,45±3,81	0,28
Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)(ug/dl)	200,6±89	193±91,1	0,33
AMH (ng/ml)	3,43±3,74	2,1±2,09	0,019*
Bazal AFS	13,9±7,9	8,8±6,3	0,01*
Bazal FSH (mIU/ml)	8,8±4,1	9,1±4	0,24
Bazal Östradiol(E2) (pg/ml)	47,9±73,2	43,9±21,1	0,31
Bazal LH (mIU/ml)	6,3±4	5,2±3,4	0,001*
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,57±0,67	0,76±2,5	0,23
Antagonist günü bakılan LH (mIU/ml)	669±689	638±451	0,63
Antagonist günü bakılan E2 (pg/ml)	7±7,5	5,7±6,7	0,089
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,67±0,84	0,7±0,7	0,7
Antagonist günü ölçülen en büyük follikülün çapı (mm)	13±1,8	13±1,9	0,88
İndüksiyon süresi(gün)	10,6±3,6	10,5±2,9	0,67
Başlama dozu (FSHdoz,hMGdoz,LHdoz) (IU)*	280,6±78	305,7±66,3	0,0004*
Toplam doz (IU)*	2560±977,7	2853±1217	0,01*
Ovülasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı(mm)	10,9±2,1	10,6±2	0,1
Ovülasyon tetikleme günü E2 (pg/ml)	2115±1544	2260±1762	0,34
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)	4±5	4,2±6,3	0,72
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL) *	0,9±0,7	1,1±1	0,036*
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı*	3,85±2,5	5,22±3,2	0,001*
Toplam oosit sayısı	6,25±5,4	5,77±5,2	0,27
Transfer edilen embriyo sayısı	1,5±0,55	1,6±0,57	0,31

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n ± sd) şeklinde verildi. (t-test, p<0,05 anlamlı)

DHEAS düzeyi; FORT<%80 olan grupta, FORT $\geq$ %80 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi (199'a karşın 177 $p=0,0048$). FORT $\geq$ %80 olan grupta yaş, bazal FSH düzeyi, indüksiyon süresi, başlama dozu, toplam doz ve ovülasyon tetikleme günü LH düzeyi; FORT<%80 olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti (Sırasıyla 33,7' e karşın 31,7, $p=0,003$, 10,6' ya karşın 8,8 $p=0,01$, 11,3'e karşın 10,4 $p=0,024$, 328,5'e karşın 291,4 $p=0,0001$, 3127' ye 2672 $p=0,02$ ve 6,85'e 3,73 $p=0,011$).

AMH düzeyi, bazal AFS, ovülasyon tetikleme günü E2 düzeyi ve toplam oosit sayısı FORT<%80 olan grupta, FORT $\geq$ %80 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi. (Sırasıyla; 2,86' ya karşın 1,19 $p=0,00002$ ve 11,8' e karşın 4,6 $p=0,0001$ ve 2268' e karşın 1762 $p= 0,005$ 6,24'e karşın 4 $p= 0,00002$).

VKİ, infertilite süreleri, bazal E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün bakılan E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün ölçülen en büyük follikül çapları, ovülasyon tetikleme günü ölçülen endometrium kalınlıkları, ovülasyon tetikleme günü bakılan progesteron düzeyleri, ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı ve transfer edilen embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 10)

Tablo 10. Tüm hastaların demografik özelliklerinin ve tedavi sikluslarının FORT<%80 ve FORT $\geq$ %80 olan gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler (Ortalama±standart sapma)	FORT <%80	FORT≥%80	p değeri
Yas (y)	31,74±5,5	33,7±5,6	0,003*
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	25,7±5,1	25,1±4,5	0,28
İnfertilite suresi (yıl)	4,6±3,7	3,9±3,4	0,1
Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)(ug/dl) *	199±91,4	177±79,5	0,048*
AMH (ng/ml) *	2,86±3,1	1,19±0,86	0,00002*
Bazal AFS*	11,8±7,4	4,6±2,65	0,0001
Bazal FSH (mIU/ml) *	8,8±4	10,6±4,5	0,001*
Bazal Östradiol (E2) (pg/ml)	45,7±52,5	43,9±19	0,76
Bazal LH (mIU/ml)	5,7±3,86	5,2±2,59	0,25
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,69±2,1	0,62±0,54	0,77
Antagonist günü bakılan E2 (mIU/ml)	663,8±585,4	561,7±311	0,082
Antagonist günü bakılan LH (pg/ml)	6,32±7,3	5,63±4,7	0,55
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,68±0,7	0,76±1,1	0,53
Antagonist günü ölçülen en büyük follikülün çapı (mm)	12,9±1,84	13,4±2,34	0,23
İndüksiyon suresi(gün)*	10,4±3,2	11,3±3,4	0,024*
Başlama dozu (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) (IU)*	291,4±71,9	328,5±67,3	0,0001*
Toplam doz (IU)*	2677±1030	3127±1646	0,02*
Ovülasyon tetikleme günü Endometrium Kalınlığı(mm)	10,8±2	10,3±2,2	0,084
Ovülasyon tetikleme günü E2 (pg/ml)*	2268±1726	1762±1242	0,005*
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)*	3,73±5	6,85±9,4	0,011*
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL)	1±0,9	1,27±1,26	0,12
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı	4,65±3,1	4,68±2,65	0,95
Toplam oosit sayısı*	6,24±5,4	4±3,1	0,00002*
Transfer edilen embriyo sayısı	1,57±0,55	1,62±0,62	0,5

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n ± sd) şeklinde verildi. (t-test, p<0,05 anlamlı)

DOR' lu hastalarda yapılan değerlendirmede:

DHEAS düzeyi FOİ değeri <50 olan grup ile FOİ ≥ 50 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Bazal AFS ve antagonist uygulandığı gün bakılan LH (mIU/ml) düzeyi, FOİ değeri <50 olan grupta; FOİ ≥ 50 olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti. (Sırasıyla 5,72' e karşın 4,62, $p=0,007$, 7,37' e karşın 4,72 $p=0,042$). Transfer edilen embriyo sayılarının FOİ ≥ 50 olan grupta ise FOİ <50 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. (Sırasıyla; 1,48' e karşın 1,25, $p=0,006$).

Yaş, VKİ, infertilite süreleri, AMH düzeyleri, bazal FSH, E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün bakılan E2, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığında ölçülen en büyük follikül çapları, indüksiyon süreleri, tedaviye başlama dozları (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz), kullanılan toplam dozlar, ovülasyon tetikleme günü ölçülen endometrium kalınlıkları, ovülasyon tetikleme günü bakılan E2, LH, progesteron düzeyleri, ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı ve toplam oosit sayıları ile FOİ <50 ve FOİ ≥ 50 olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p >0,05$). (**Tablo 11**)

Tablo 11. DOR tanılı hastalarda demografik özellikler ve tedavi sikluslarının FOİ<%50 ve FOİ≥%50 olan gruplar arasında karşılaştırılması

Değişkenler	FOİ <%50	FOİ ≥%50	p değeri
Yas (y)	35±5,7	35±5,5	0,807
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	24,2±4,8	24,8±3,7	0,272
İnfertilite suresi (yıl)	3,9±3,8	3,6±3,7	0,644
Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) (ug/dl)	175,7±87,9	178,4±89,1	0,819
AMH (ng/ml)	0,68±0,35	0,72±0,52	0,728
Bazal AFS*	5,72±3,3	4,62±2,5	0,007*
Bazal FSH (mIU/ml)	12,3±5,9	11,4±4,8	0,222
Bazal Östradiol(E2) (pg/ml)	56,4±82	43,4±20,8	0,117
Bazal LH (mIU/ml)	6,3±4,5	5,5±4,7	0,207
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,58±0,47	0,64±0,97	0,580
Antagonist günü bakılan E2 (pg/ml)	418,2±221	421,4±198	0,928
Antagonist günü bakılan LH (mIU/ml) *	7,37±8,6	4,72±4,4	0,042*
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,68±1,1	0,68±0,65	0,982
Antagonist günü ölçülen en büyük follikül çapı (mm)	13,1±1,5	13±1,6	0,699
İndüksiyon suresi (gün)	10,1±3,4	9,9±2,97	0,645
Başlama dozu (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) (IU)	331,1±62,2	326,7±61	0,623
Toplam doz (IU)	2981,3±1396	2925,7±1479	0,776
Ovülasyon tetikleme günü Endometrium Kalınlığı(mm)	10,4±1,8	9,9±2,3	0,114
Ovülasyon tetikleme günü E2 (pg/ml)	937±649	1051±749	0,299
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)	5,4±7,3	3,9±3,9	0,104
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL)	0,75±0,55	0,99±1,45	0,166
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı	2,3±1,2	2,68±1,7	0,071
Toplam oosit sayısı	1,31±1,3	3,33±2,1	0,164
Transfer edilen embriyo sayısı*	1,25±0,43	1,48±0,54	0,006*

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n ± sd) şeklinde verildi. (t-test, p<0,05 anlamlı)

DHEAS düzeyi ile FORT <40 ve FORT ≥ 40 olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Bazal AFS; FORT <40 olan grupta; FORT ≥ 40 olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti (Sırasıyla 6,3' e karşın 4,5, $p=0,0001$).

Antagonist uygulandığı gün bakılan E2 (pg/ml) düzeyi, ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı ve transfer edilen embriyo sayıları FORT ≥ 40 olan grupta FORT <40 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi (Sırasıyla;447' e karşın 356, $p=0,015$, 2,84' e karşın 1,78, $p=0,001$, 1,46' e karşın 1,25, $p=0,0021$).

Yaş, VKİ, infertilite süreleri,AMH düzeyleri, bazal FSH, bazal E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün bakılan E2, progesteron seviyeleri,antagonist uygulandığında ölçülen en büyük follikül çapları, indüksiyon süreleri, tedaviye başlama dozları (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) kullanılan toplam dozlar, ovülasyon tetikleme günü ölçülen endometrium kalınlıkları, ovülasyon tetikleme günü bakılan E2, LH, progesteron düzeyleri ve toplam oosit sayıları açısından; FORT <40 ile FORT ≥ 40 olan gruplar aralarında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). **(Tablo:12)**

Tablo 12. DOR tanımlı hastalarda demografik özellikler ve tedavi sikluslarının FORT<%40 ve FORT≥ %40 olan gruplar arasında kıyaslanması

Değişkenler	FORT <%40	FORT≥%40	p değeri
Yas (y)	34±5,8	35,5±5,1	0,041
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	24,4±4,2	24,5±4,3	0,86
İnfertilite süresi (yıl)	3,6±3,2	4±4	0,509
Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)(ug/dl)	184,7±93,6	173,9±85,5	0,392
AMH (ng/ml)	0,67±0,37	0,74±0,53	0,595
Bazal AFS*	6,3±3,6	4,5±2,3	0,0001*
Bazal FSH (mIU/ml)	12,3±5,6	11,6±5,1	0,32
Bazal Östradiol(E2) (pg/ml)	53,5±91,6	45,4±25,7	0,32
Bazal LH (mIU/ml)	6,4±3,7	5,5±4,4	0,11
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,69±1,1	0,56±0,4	0,35
Antagonist günü bakılan E2 (pg/ml) *	356,8±159	447,8±226	0,015*
Antagonist günü bakılan LH (mIU/ml)	4,9±3,9	6,4 ±7,9	0,178
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,58±1,2	0,72 ±0,65	0,45
Antagonist günü ölçülen en büyük follikülün çapı (mm)	13,1±1,4	13±1,6	0,58
İndüksiyon süresi (gün)	9,6±2,9	10,2±3,2	0,19
Başlama dozu (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) (IU)	322,2±66,5	332,5±57,7	0,26
Toplam doz (IU)	2781,7±1136	3041,5±1547	0,2
Ovülasyon tetikleme günü Endometriyum Kalınlığı(mm)	9,9±1,8	10,2 ±2,1	0,34
Ovülasyon tetikleme günü E2 (pg/ml)	992±662	1044±712	0,188
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)	4,37±5	5±6,8	0,512
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL)	0,78±0,69	0,93±1,2	0,43
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı*	1,78±1	2,84±1,5	0,001*
Toplam oosit sayısı	2,33±2,2	2,39±1,9	0,84
Transfer edilen embriyo sayısı*	1,25±0,44	1,46±0,54	0,0021*

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n±sd) şeklinde verildi. (t-test, p<0,05 anlamlı)

DHEAS düzeyi ile $FORT < \%80$ ve $FORT \geq \%80$ olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

VKİ, indüksiyonda kullanılan ajanların toplam dozu ve ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı; $FORT \geq \%80$ olan grupta, $FORT < \%80$ olan gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti (Sırasıyla 25,7'e karşın 24,2, $p = 0,048$, 3498' e karşın 2443, $p = 0,048$, 3,47'e karşın 2,29, $p = 0,002$).

Bazal AFS; $FORT < \%80$ olan grupta, $FORT \geq \%80$ olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi. (Sırasıyla; 5,4' e karşın 3,5, $p = 0,0002$).

Yaş, infertilite süreleri, AMH düzeyleri, bazal FSH, E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığı gün bakılan E2, LH, progesteron seviyeleri, antagonist uygulandığında ölçülen en büyük follikül çapları, indüksiyon süreleri, tedaviye başlama dozları (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz), ovülasyon tetikleme günü ölçülen endometrium kalınlıkları, ovülasyon tetikleme günü bakılan E2, LH, progesteron düzeyleri, toplam oosit sayıları ve transfer edilen embriyo sayıları ile $FORT < \%80$ ve $FORT \geq \%80$ olan gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). **(Tablo 13)**

Tablo 13. DOR' lu hastalarda demografik özellikler ve tedavi sikluslarının FORT<%80 ve FORT≥%80 olan gruplar arasında kıyaslanması

Değişkenler	FORT <%80	FORT ≥%80	p değeri
Yas (y)	34,8±5,4	36,1±5,2	0,16
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²)*	24,2±4,3	25,7±3,7	0,048*
İnfertilite süresi (yıl)	3,85±3,7	4±4,1	0,8
Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)(ug/dl)	177,5±87,9	177,3±90,7	0,98
AMH (ng/ml)	0,73±0,48	0,62±0,41	0,53
Bazal AFS*	5,4±2,9	3,5±2,3	0,0002*
Bazal FSH (mIU/ml)	11,6±5,3	12,8±4,9	0,21
Bazal Östradiol (E2) (pg/ml)	48,8±61,6	44,8±22,6	0,69
Bazal LH (mIU/ml)	5,8±4,4	5,6±2,9	0,8
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,6±0,77	0,6±0,6	0,96
Antagonist günü bakılan E2 (mIU/ml)	422±219,4	392±155,3	0,57
Antagonist günü bakılan LH (pg/ml)	5,96±7,1	5,84 ±5,5	0,94
Antagonist günü bakılan Progesteron (ng/mL)	0,67±0,95	0,72 ±0,72	0,82
Antagonist günü ölçülen en büyük follikülün çapı (mm)	13,1±1,5	12,6±1,7	0,24
İndüksiyon süresi(gün)	9,8±3,1	10,7±3,1	0,13
Başlama dozu (FSHdoz, hMGdoz, LHdoz) (IU)	327,2±56,5	338,2±79,1	0,44
Toplam doz (IU)*	2443,8±1290	3498±1890	0,048*
Ovülasyon tetikleme günü Endometriyum Kalınlığı(mm)	10,1±2,1	10 ±1,97	0,67
Ovülasyon tetikleme günü E2 (pg/ml)	954,7±626	1170±940	0,22
Ovülasyon tetikleme günü LH (mIU/ml)	4,64±5,87	5,67±7,87	0,4
Ovülasyon tetikleme günü Progesteron (ng/mL)	0,85±1,1	1±1	0,49
Ovülasyon tetikleme günü dominant follikül sayısı*	2,29±1,2	3,47±2,1	0,002*
Toplam oosit sayısı	2,38±2	2,34±1,9	0,9
Transfer edilen embriyo sayısı	1,42±0,53	1,26±0,44	0,13

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n ± sd) şeklinde verildi. (t-test, p<0,05 anlamlı)

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; gebe kalanlar ile gebe kalamayan hastaların DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında; gebe kalan 131 hastanın DHEAS düzeyi: $200 \pm 84,8$ (ortalama $\pm$ standart sapma), gebe kalamayan 289 hastanın DHEAS düzeyi ise; $194,3 \pm 91,9$ (ortalama $\pm$ standart sapma) şeklinde tespit edildi. Gebe kalanlar ile gebe kalamayanların DHEAS düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,52$). **(Tablo 14)**

Tablo 14. Tüm sikluslarda, DHEAS düzeylerinin gebelik sonuçlarıyla olan ilişkisi

NOT: Veriler; sayı $\pm$ standart sapma ($n \pm sd$) şeklinde verildi. (t-test, $p<0,05$ anlamlı)

Değişken	Gebelik var (n:131)	Gebelik yok (n:289)	p değeri
Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) (ug/dl)	$200 \pm 84,8$	$194,3 \pm 91,9$	0,52

Sadece DOR tanılı hastalar değerlendirilerek; gebe kalanlar ile gebe kalamayan hastaların DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında; gebe kalan 31 hastanın DHEAS düzeyi: $182,9 \pm 91,55$ (ortalama $\pm$ standart sapma), gebe kalamayan 107 hastanın DHEAS düzeyi ise; $177,26 \pm 95,4$ (ortalama $\pm$ standart sapma) şeklinde tespit edildi. DOR' lu hastalarda gebe kalanlar ile gebe kalamayanların DHEAS düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,76$). **(Tablo 15)**

Tablo 15. DOR' lu hastalarda, DHEAS düzeylerinin gebelik sonuçlarıyla olan ilişkisi

Değişken	Gebelik var(n:31)	Gebelik yok (n:107)	p değeri
Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS) (ug/dl)	182,9±91,55	177,26±95,4	0,76

NOT: Veriler; sayı ± standart sapma (n ± sd) şeklinde verildi. (t-test, $p<0,05$ anlamlı)

Çalışmamızda DOR tanılı hastalarda DHEAS ile FORT ve FOİ değerleri arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek amacıyla Pearson Korelasyon analizi yapıldı. DHEAS ile FORT ve FOİ arasında korelasyon yoktu. FORT ile FOİ arasında orta düzeyde anlamlı ve olumlu bir ilişki olduğu bulundu ($r=0,446$, $p<.0001$). (Tablo 16)

Tablo 16. DOR' lu hastalarda; DHEAS, FORT ve FOİ arasındaki korelasyon

Değişkenler	N	M	SD	1	2	3
1.DHEAS	272	173,75	84,7	–	0,37	0,73
2.FORT	223	0,54	0,28	0,37	–	0,446**
3.FOİ	217	0,46	0,36	0,73	0,446**	–

Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. ** $p<0,01$ (n: sayı, M: ortalama, SD: standart sapma)

DOR olmayan sikluslar incelendiğinde yapılan Pearson korelasyon analizi sonucuna göre; DHEAS düzeyi ile FOİ arasında zayıf düzeyde anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü ($r=-0,106$, $*p<0,05$). (**Tablo 17**).

Tablo 17.DOR olmayan hastalarda DHEAS, FORT ve FOİ arasındaki korelasyon

Değişkenler	N	M	SD	1	2	3
1.DHEAS	455	206,94	89,9	–	-0,079	-0,106*
2.FORT	424	0,47	0,27	-0,079	–	0,475**
3.FOİ	409	0,62	0,47	-0,106*	0,475**	–

Not: Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (n:sayı, M: ortalama, SD: standart sapma)

5.TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada bazal serum DHEAS düzeylerinin OS' a yanıt ile olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmış olup, çalışmamızda IVF tedavi siklusuna başlarken ölçülen bazal serum DHEAS düzeyleri ile FORT ve FOİ ile belirlenen OS' a ovaryen cevap ile ilişkinin olup olmadığını araştırıldı. Hastalar IVF endikasyonlarına göre de gruplandırılıp, bazal DHEAS düzeyinin IVF sonuçlarına etkisi incelendi. FOİ ve FORT ile ovaryen yanıt değerlendirildiğinde DHEAS düzeyi sadece tüm siklusların dahil edildiği FORT<%80 olan grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu. Tüm siklusları içeren yüksek yanıtlı olgularda yapılan incelemelerde DHEAS düzeyi ile FORT ve FOİ grupları arasında anlamlı farklılık gösterilemedi. Gebelik elde edilme durumu incelendiğinde ise tüm sikluslarda ve DOR tanılı gruplarda gebe kalanlar ile gebe kalamayan hastaların DHEAS düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Bosdou J. ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada; IVF uygulanan, zayıf yanıt veren hastalarda; oosit ovülasyonunun tetiklendiği gün bakılan bazal androjen konsantrasyonları ile follikül sayısı arasındaki ilişki incelenmiş olup, bazal DHEAS konsantrasyonları follikül sayısı arasında önemli bir negatif ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada yüksek DHEAS konsantrasyonları, ≥ 11 mm daha az follikül gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. DHEAS konsantrasyonları ile oosit maturasyonunun tetiklendiği gündeki follikül sayısı arasındaki negatif korelasyon bulunmuş olup, DHEA takviyesine dair çalışmalarda bazal DHEAS düzeylerine de bakılması anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir (121).

Bizim çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde ise DHEAS düzeyi; FORT<%80 olan grupta, FORT $\geq$ %80 olan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi. FORT' a göre yüksek yanıtı olgularda DHEAS düzeyi ile FORT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Çalışmamızdaki DOR' lu hastalar incelendiğinde; FORT ve FOİ arasında anlamlı ve olumlu bir korelasyon izlenmiş olsa da, DHEAS düzeyleri ile FORT ve FOİ arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. DOR olmayan sikluslar arasında yapılan korelasyon analizinde DHEAS düzeyi ile FOİ arasında zayıf düzeyde anlamlı ve negatif yönlü bir ilişki olduğu görüldü.

2015 yılında M. Knucki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada normal over rezervli kadınlarda GnRH agonist uygulamasının öncesi serum DHEAS konsantrasyonunun IVF sonuçlarında öngörülen bir faktör olmadığını belirtmişlerdir (122). Benzer olarak da bizim çalışmamızda da tüm sikluslarda gebe kalanlar ile gebe kalamayan hastaların DHEAS düzeyleri karşılaştırıldığında; gebe kalan hastaların DHEAS düzeyi ile gebe kalamayan hastaların DHEAS düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Tersine DHEAS için eşik değer belirlenerek yola çıkılan N. Chimote ve ark. yaptığı bir çalışmada DHEAS' ı; kalsiyum salınımlarını ve oosit aktivasyonunu etkileyerek embriyolojik ve klinik IVF sonuçlarını etkileyen güçlü bir oosit ilişkili faktör olarak tanımlamışlardır. DHEAS düzeylerini düşük (<95 µg/dl), ortalama (95–270 µg/dl) ve yüksek (> 270 µg/dl) olarak gruplandırıp, sonuçlarında anormal (eşikten düşük veya yüksek) DHEAS seviyelerinin embriyolojik ve klinik sonuçlar üzerindeki olumsuz etkileri olduğunu belirtmişlerdir. DHEAS değerlendirilmesinin endojen ve non-invaziv olması nedeniyle oosit aktivasyonunda kullanımının yeni bir örnek olduğunu

belirtmişlerdir (123). Farklı olarak yaptığımız çalışmada DHEAS düzeylerinin IVF sonuçlarıyla ilişkili olmadığı tespit edildi.

Xu B. ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada Bologna Kriterleri' ne göre belirledikleri zayıf ovaryen yanıtı olan hastalarda IVF öncesi DHEA uygulamasının canlı doğum üzerine etkisine inceledikleri çalışmalarında; kontrol ve çalışma grubunda anlamlı fark bulunmamış olup bizim çalışmamızda ise her ne kadar DHEA uygulanmamış olsa da IVF sikluslarında bakılan bazal DHEAS düzeylerinin gebe kalıp kalmama konusunda belirleyici bir değişken olmadığı tespit edildi (116).

2018 yılında Yayla ve arkadaşlarının bazal serum androjen düzeylerinin ovaryen yanıt ve ICSI sonucu ile ilişkisini değerlendirdiği bir çalışmada azalmış over rezervi olan kadınlarda, bazal testosteron ve DHEAS düzeylerinin, siklusların sonucunu öngörmeye herhangi birinin değerinin olmadığını belirtmişlerdir (124). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da bazal DHEAS düzeyleri ile gebelik sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

6.SONUÇ

Bu çalışmada IVF tedavi siklusuna başlarken ölçülen bazal serum DHEAS düzeyleri ile FORT ve FOİ ile belirlenen OS' a ovaryen cevap ile ilişkinin olup olmadığı araştırıldı. Çalışmanın ikincil amacı; IVF tedavi siklusuna başlarken ölçülen serum DHEAS düzeyleri ile IVF tedavisinde elde edilen gebelik oranında ilişki olup olmadığının belirlenmesiydi.

Bu amaçlar doğrultusunda gerçekleştirdiğimiz araştırmamızda elde edilen sonuçlarımız:

- 1) FORT ve FOİ' ye göre ovaryen yanıt değerlendirildiğinde DHEAS düzeyi sadece tüm siklusların dahil edildiği FORT<80 olan grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Kalan tüm gruplarda yapılan incelemelerde DHEAS düzeyi ile FORT ve FOİ grupları arasında anlamlı farklılık gösterilemedi.
- 2) Gebelik elde edilme durumu incelendiğinde tüm sikluslarda ve DOR tanılı gruplarda gebe kalanlar ile gebe kalamayan hastaların DHEAS düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.
- 3) DOR'lu hasta grubunun alınmadığı sikluslarda yapılan incelemede DHEAS düzeyi ile FOİ oranları arasında negatif yönlü bir korelasyon izlendi.
- 4) Tüm siklusları içeren analizde FORT ile FOİ arasında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon izlendi.

7.KAYNAKLAR

1. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human reproduction*. 2011;26(7):1768-74.
2. Conforti A, Cariati F, Vallone R, Alviggi C, de Placido G. Individualization of treatment in controlled ovarian stimulation: myth or reality. *Biochim Clin*. 2017;41(4):294-305.
3. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human reproduction update*. 2014;20(1):124-40.
4. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2005;20(2):390-6.
5. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D'angelo A, Farfalli V, Montanaro N. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertility and Sterility*. 2004;82(6):1521-6.
6. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How

many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? Human reproduction. 2016;31(2):370-

7. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. Human Reproduction. 2006;21(11):2845-9.

8. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(11).

9. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. Fertility and sterility. 2009;91(2):644-6.

10. Obstetricians ACo, Gynecologists. ReVITALize. Gynecology data definitions (version 1.0) Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2018. 2021.

11. Cheung L. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. Hong Kong Medical Journal. 2000;6(2):177-83.

12. Datta J, Palmer M, Tanton C, Gibson L, Jones K, Macdowall W, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. Human reproduction. 2016;31(9):2108-18.

13. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Human Reproduction. 1986;1(2):111-5.

14. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and sterility. 2013;99(1):63.

15. Pediatrics AAO. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Adv Neonatal Care*. 2006;6: 220-3.
16. de Oliveira Rodrigues V, Polisseni F, Pannain GD, Carvalho MAG. Genetics in human reproduction. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020;24(4):480.
17. Pfeifer S, Butts S, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, Mersereau J, et al. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2017;107(1):52-8.
18. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(4):455-9.
19. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *Bmj*. 2014;348(5):1752.
20. Strissel P, Oppelt P, Cupisti S, Stiegler E, Beckmann M, Strick R. Assessment of pituitary and steroid hormones and members of the TGF- β superfamily for ovarian function in patients with congenital uterus and vaginal aplasia (MRKH Syndrome). *Hormone and metabolic research*. 2009;41(05):408-3.
21. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The sixth edition of the WHO manual for human semen analysis: a critical review and SWOT analysis. *Life*. 2021;11(12):1368.
22. Lynch KE, Mumford SL, Schliep KC, Whitcomb BW, Zarek SM, Pollack AZ, et al. Assessment of anovulation in eumenorrheic women: comparison of ovulation detection algorithms. *Fertility and sterility*. 2014;102(2):511-8.2.
23. Wathen N, Perry L, Lilford R, 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)*. 1984;288(6410):7-9.

24. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;108(8):822-9.
25. 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. *Fertility and sterility*. 2004;82(5):1264-72.
26. Kambic R, Gray RH. Interobserver variation in estimation of day of conception intercourse using selected natural family planning charts. *Fertility and sterility*. 1989;51(3):430-4.
27. Medicine PCotASfR. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2015;103(3):9-17.
28. Abdalla H, Thum M. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2004;19(4):893-8.
29. Broekmans FJ, Mol BW, 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. *Fertility and sterility*. 2003;79(5):1091-100.
30. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human reproduction update*. 2014;20(3):370-85.
31. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates R. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance,

oocyte yield and anti-Müllerian hormone. *Human reproduction*. 2006;21(6):1436-41.

32. Dorgan JF, Spittle CS, Eggleston BL, Shaw CM, Kahle LL, Brinton LA. Assay reproducibility and within-person variation of Müllerian inhibiting substance. *Fertility and sterility*. 2010;94(1):301-4.

33. Gracia CR, Shin SS, Prewitt M, Chamberlin JS, Lofaro LR, Jones KL, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018;35(5):777-83.

34. Broer S, Dolleman M, Opmeer B, Fauser B, Mol B, Broekmans F. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*. 2011;17(1):46-54.

35. 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. *Human Reproduction*. 2010;25(1):198-203.

36. Seifer DB, Scott Jr RT, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility*. 1999;72(1):63-5.

37. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gárdiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and sterility*. 1997;67(1):110-4.

38. Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertility and sterility*. 2000;73(2):406-11.
39. Deb S, Campbell B, Clewes J, Pincott-Allen C, Raine-Fenning N. 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 in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41(2):216-22.
40. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and sterility*. 2006;86(4):807-18.
41. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(3):196.
42. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Human Reproduction*. 2005;20(11):3178-83.
43. Papaioannou S, Bourdrez P, Varma R, Afnan M, Mol BW, Coomarasamy A. Tubal evaluation in the investigation of subfertility: a structured comparison of tests. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004;111(12):1313-21.
44. Luttjeboer F, Harada T, Hughes E, Johnson N, Lilford R, Mol B. Tubal flushing for subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3):CD003718-CD.

45. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ, Koks CA, Van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10038):2622-9.
46. Comhaire F. Towards more objectivity in the management of male infertility. The need for a standardized approach. *International journal of andrology* (Print). 1987;1-53.
47. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(6):861-73.
48. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński RZ, Dębski R, Męczekalski B, Wielgoś M, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(4):328-44.
49. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction*. 2011;26(7):1616-24.
50. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertility and sterility*. 2016;105(6):1452-3.

51. Medicine PCotASfR. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;115(5):1143-50.
52. Yu Ng EH, Ajonuma LC, Yee Lan Lau E, Shu Biu Yeung W, Chung Ho P. Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Human Reproduction*. 2000;15(4):772-7.
53. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial. *Human reproduction*. 2001;16(11):2403-10.
54. Lanzani C, Savasi V, Leone FP, Ratti M, Ferrazzi E. Two-dimensional HyCoSy with contrast tuned imaging technology and a second-generation contrast media for the assessment of tubal patency in an infertility program. *Fertility and sterility*. 2009;92(3):1158-61.
55. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(1).
56. Medicine PCotASfR. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and sterility*. 2017;108(3):416-25.
57. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):1-14.
58. Hanstede MM, Van Der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013. *Fertility and Sterility*. 2015;104(6):1561-8. e1.

59. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Human reproduction*. 2005;20(6):1632-5.
60. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51 :25-33.
61. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1148-55.
62. Van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat R, Bossuyt P, Van Geloven N, Eijkemans M, Bensdorp A, et al. Natural conception rates in couples with unexplained or mild male subfertility scheduled for fertility treatment: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2018;33(5):919-23.
63. Moghissi KS, Wallach EE. Unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 1983;39(1):5-21.
64. Crosignani P, Collins J, Cooke I, Diczfalussy E, Rubin B, recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility' hiA, August 28–29, , are given below. PG Crosignani, J. Collins, ID Cooke, E. Diczfalussy, et al. Unexplained infertility. *Human Reproduction*. 1993;8(6):977-80.
65. Guzick D, Sullivan M, Adamson GD, Cedars M, Falk R, Peterson E, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 1998;70(2):207-13.
66. Evers JL. Female subfertility. *The lancet*. 2002;360(9327):151-9.

67. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertility and sterility*. 1995;64(1):22-8.
68. Fritz MA. The modern infertility evaluation. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(3):692-705.
69. Schorsch M, Gomez R, Hahn T, Hoelscher-Obermaier J, Seufert R, Skala C. Success rate of inseminations dependent on maternal age? An analysis of 4246 insemination cycles. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(08):808-11.
70. Liu J, Nagy Z, Joris H, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A. Andrology: Successful fertilization and establishment of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection in patients with globozoospermia. *Human Reproduction*. 1995;10(3):626-9.
71. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Human Reproduction Update*. 2002;8(5):449-62.
72. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet*. 1978;312(8085):366.
73. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):183-200.
74. Hillier SG. The Parkes lecture: controlled ovarian stimulation in women. *Reproduction*. 2000;120(2):201-10.
75. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertility and sterility*. 1989;52(4):564-8.
76. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *American journal of epidemiology*. 2005;161(7):607-15.

77. Álvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez RL, Fernandez-Sanchez M, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(8):2931-7.
78. Filicori M, Cognigni Ge, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility*. 2003;80(2):390-7.
79. Fluker Mr, Urman B, Mackinnon M, Barrow Sr, Pride Sm, Yuen Bh. Exogenous gonadotropin therapy in World Health Organization groups I and II ovulatory disorders. *Obstetrics and gynecology*. 1994;83(2):189-96.
80. Ng E, Chui D, Tang OS, Lau E, Yeung W, Chung HP. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2001;46(2):95-9.
81. Fahy Um, Cahill Dj, Wardle Pg, Hull Mg. Infertility: In-vitro fertilization in completely natural cycles. *Human Reproduction*. 1995;10(3):572-5.
82. Medicine PCotASfR. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013;100(2):341-8.
83. Ortmann O, Weiss J, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reproductive biomedicine online*. 2002; 5:1-7.

84. Pai HD, Gangurde PB, Palshetkar NP, Pai RD. GnRH agonists in controlled ovarian stimulation. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*: Springer; 2015. p. 93-100.
85. Allahbadia GN, Morimoto Y. *Ovarian stimulation protocols*: Springer; 2016.
86. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reproductive biology and endocrinology*. 2012;10(1):1-8.
87. Lambalk C, Banga F, Huirne J, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update*. 2017;23(5):560-79.
88. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(9):2411-4.
89. Nargund G, Fauser B, Macklon N, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction*. 2007;22(11):2801-4.
90. Zarek SM, Muasher SJ. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited. *Fertility and sterility*. 2011;95(8):2449-55.
91. Siristatidis C, Trivella M, Chrelias C, Sioulas VD, Vrachnis N, Kassanos D. A short narrative review of the feasibility of adopting mild ovarian stimulation for

IVF as the current standard of care. Archives of gynecology and obstetrics. 2012;286(2):505-10.

92. Verberg M, Macklon NS, Nargund G, Frydman R, Devroey P, Broekmans F, et al. Mild ovarian stimulation for IVF. Human reproduction update. 2009;15(1):13-29.

93. Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Iacobelli M, Sapienza F, et al. Natural in vitro fertilization cycles. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1034(1):245-51.

94. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker—the follicle-to-oocyte (FOI) index. Frontiers in endocrinology. 2018;9:589.

95. Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. Human reproduction. 1996;11(6):1209-13.

96. Yakin K, Balaban B, Isiklar A, Urman B. Oocyte dysmorphism is not associated with aneuploidy in the developing embryo. Fertility and sterility. 2007;88(4):811-6.

97. Sterrenburg M, Veltman-Verhulst S, Eijkemans M, Hughes E, Macklon N, Broekmans F, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. Human reproduction update. 2011;17(2):184-96.

98. Shima K, Kitayama S, Nakano R. Gonadotropin binding sites in human ovarian follicles and corpora lutea during the menstrual cycle. *Obstetrics and gynecology*. 1987;69(5):800-6.
99. Gallot V, Berwanger da Silva A, Genro V, Grynberg M, Frydman N, Fanchin R. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Human reproduction*. 2012;27(4):1066-72.
100. Genro V, Grynberg M, Scheffer J, Roux I, Frydman R, Fanchin R. Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Human reproduction*. 2011;26(3):671-7.
101. Genro VK, Matte U, De Conto E, Cunha-Filho JS, Fanchin R. Frequent polymorphisms of FSH receptor do not influence antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration as assessed by the Follicular Output RaTe (FORT). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2012;29(7):657-63.
102. Guo C, Yu H, Feng G, Lv Q, Liu X, Liu X. Associations of FSHR and LHCGR gene variants with ovarian reserve and clinical pregnancy rates. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021.
103. Haning Jr Rv, Chabot M, Flood Ca, Hackett R, Longcope C. Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS), its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone, and the effect of increased plasma DS concentration on DS MCR in normal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;69(5):1047-52.

104. Trídico LA, Antonio JR, Graciano CS, Antonio CR. Hormônios no rejuvenescimento: revisão de sua real eficácia. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2012;4(4):322-30.
105. Pereira El, Miguel Alr. Produção industrial de hormônios esteroides. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 2017;15(2):411-35.
106. Moraes H, Deslandes A, Maciel-Pinheiro PdT, Corrêa H, Laks J. Cortisol, DHEA, and depression in the elderly: the influence of physical capacity. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2016; 74: 456-61.
107. de Macedo JF, Oliveira MR, Martins OG. Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Supplementation to Improve Ovarian Response and IVF Outcomes on Women with Poor Ovarian Response. *Advances in Testosterone Action: IntechOpen*; 2018.
108. Santos AM. O mundo anabólico: análise do uso de esteróides anabólicos nos esportes. Barueri–São Paulo. 2003.
109. Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Human Reproduction*. 2010;25(10):2496-500.
110. Casson P, Lindsay M, Pisarska M, Carson S, Buster J. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human reproduction*. 2000;15(10):2129-32.
111. Resende LOTd, Reis RMd, Ferriani RA, Vireque AA, Santana LF, Silva ACJdSR, et al. Concentração dos hormônios esteroides no fluido folicular de folículos ovarianos maduros e imaturos de pacientes com síndrome dos ovários

policísticos submetidas à fertilização in vitro. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010;32:447-53.

112. Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):1-8.

113. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2007;24(12):629-34.

114. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9(1):1-12.

115. Tsui K-H, Lin L-T, Chang R, Huang B-S, Cheng J-T, Wang P-H. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on women with poor ovarian response: A preliminary report and review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;54(2):131-6.

116. Xu B, Li Z, Yue J, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration in patients with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *PloS one*. 2014;9(6):e99858.

117. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kuryliszyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs*. 2014;74(11):1195-207.

118. Lin L-T, Wang P-H, Wen Z-H, Li C-J, Chen S-N, Tsai E-M, et al. The application of dehydroepiandrosterone on improving mitochondrial function and

reducing apoptosis of cumulus cells in poor ovarian responders. *International Journal of Medical Sciences*. 2017;14(6):585.

119. Zhang HH, Xu PY, Wu J, Zou WW, Xu XM, Cao XY, et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Journal of ovarian research*. 2014;7(1):1-8.

120. Zhang N, Hao C-F, Zhuang L-L, Liu X-Y, Gu HF, Liu S, et al. Prediction of IVF/ICSI outcome based on the follicular output rate. *Reproductive biomedicine online*. 2013;27(2):147-53.

121. Bosdou J, Anagnostis P, Savvaidou D, Zepiridis L, Goulis D, Grimbizis G, et al., editors. Association between basal androgen concentrations and number of follicles on the day of triggering final oocyte maturation in poor responders undergoing IVF-a prospective study. *Endocrine Abstracts*; 2022: Bioscientifica.

122. Kunicki M, Łukaszuk K, Jakiel G, Liss J. Serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration is not a predictive factor in IVF outcomes before the first cycle of GnRH agonist administration in women with normal ovarian reserve. *Plos one*. 2015;10(3): e0118570.

123. Chimote BN, Chimote NM. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) concentrations stringently regulate fertilisation, embryo development and IVF outcomes: are we looking at a potentially compelling ‘oocyte-related factor’ in oocyte activation? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(1):193-202.

124. Abide Yayla C, Ozkaya E, Kayatas Eser S, Sanverdi I, Devranoglu B, Kutlu T. Association of basal serum androgen levels with ovarian response and ICSI cycle outcome. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2018;187(2):409-15.

8.ÖZET

IVF SİKLUSLARINDA OVARYEN STİMÜLASYONA YANITIN BASAL SERUM DEHİDROEPIANDROSTERON SÜLFAT(DHEAS) SEVİYELERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

Bu çalışmamızın ana amacı; IVF tedavi siklusuna başlarken ölçülen bazal serum DHEAS düzeylerinin IVF tedavi sikluslarında FORT ve FOİ tarafından belirlenen ovaryen stimülasyona verilen ovaryen yanıt ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmanın ikincil amacı ise; bazal DHEAS düzeyleri ile IVF tedavisi sonunda elde edilen gebelik oranları arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesiydi. Çalışmamızda DOR' lu hastaların siklusları da bazal DHEAS seviyeleri ile ovaryen cevap ve gebelik oranları arasındaki ilişki ayrıca değerlendirildi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'nde Ocak 2018-Aralık 2022 tarihleri arasında tüp bebek tedavisi gören 600 infertil hastanın bazal DHEAS düzeyleri, yaşı, VKİ, infertilite süresi, diğer hormon düzeyleri, ultrasonografik sonuçları, tedavi ajanları ve dozları, stimülasyon süresi, embriyo transfer sayıları ve siklus sonuçlarını içeren veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm sikluslarda over yanıtı, FORT ve FOİ olarak değerlendirildiğinde, FORT ve FOİ' ye göre düşük yanıtlı olanlar ve olmayan olgular arasında DHEAS düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla 200.6'ya karşın 193, $p=0.33$, 193.4'e karşın 196.9, $p=0.63$). Ayrıca DHEAS düzeyi, $FORT < \%80$ olan grupta, $FORT \geq \%80$ olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 199'a karşın 177, $p=0.048$).

DOR' lu olguların sikluslarında; bazal DHEAS düzeylerinde her iki FORT ve FOİ grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. DOR olmayan olguların sikluslarında DHEAS düzeyi ile FOİ arasında anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptandı. ($r = -0,106$, $*p < 0,05$).

Sonuç olarak; DOR olan ve olmayan olguların IVF sikluslarında bazal DHEAS düzeylerinin over yanıtı ve gebelik sonuçları üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: DHEAS, IVF, DOR, FORT, FOİ

9. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN RESPONSE TO OVARIAN STIMULATION IN IVF CYCLES AND BASAL SERUM DEHYDROEPISTERONE SULFATE (DHEAS) LEVELS

Our aim was to investigate whether basal serum dihydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) levels were related to the ovarian response to ovarian stimulation determined by FORT and FOI in IVF treatment cycles. The secondary outcome measure was whether basal serum DHEAS level was related to the pregnancy rates in IVF. In further, cycles of patients with DOR were evaluated separately.

Data including, basal DHEAS levels, age, BMI, duration of infertility, other hormone levels, ultrasonographic results, treatment agents and doses, duration of stimulation, embryo transfer numbers and cycle outcomes of 600 infertile patients who had IVF treatment between January 2018 and December 2022 at Gazi University Faculty of Medicine Assisted Reproductive Techniques Center were retrospectively evaluated.

When the ovarian response in all cycles is evaluated as FORT and FOI, there was no significant difference in DHEAS levels between with and without low response based on FORT and FOI (200.6 vs 193 $p=0.33$, 193.4 vs 196.9 $p=0.63$, respectively). In addition, DHEAS level was significantly higher in the group with $FORT < 80$ than the group with $FORT \geq 80$ (199 vs 177, $p=0.048$, respectively).

In cycles of cases with DOR, no significant difference regarding basal DHEAS levels was observed between the two groups of FORT and FOI. There was a significant negative relationship between DHEAS level and FOI ($r = -0,106$, $*p < 0,05$) in cycles of non-DOR cases. DHEAS levels were also similar between cycles resulted with and without pregnancy in all cycles and cycles of cases with DOR.

In conclusion, DHEAS levels seem do not have impact on ovarian response and pregnancy outcomes in IVF cycles of cases with and without DOR.

Keywords: DHEAS, IVF, DOR, FORT