



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISIYLA
IVF-ICSI/ET UYGULANAN HASTALARDA YAŞ, BASAL
FOLİKÜL STİMÜLAN HORMON, LÜTEİNİZAN
HORMON, ESTRADIOL SEVİYELERİ, ANTRAL
FOLİKÜL SAYISI VE ANTİ MÜLLERİAN HORMON
SEVİYELERİNİN OVARYAN YANIT, EMBRİYO
GELİŞİMİ VE GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

**Dr. Zeynel DURGAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak**

ADANA-2025



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE TANISIYLA
IVF-ICSI/ET UYGULANAN HASTALARDA YAŞ, BASAL
FOLİKÜL STİMÜLAN HORMON, LÜTEİNİZAN
HORMON, ESTRADIOL SEVİYELERİ, ANTRAL
FOLİKÜL SAYISI VE ANTİ MÜLLERİAN HORMON
SEVİYELERİNİN OVARYAN YANIT, EMBRİYO
GELİŞİMİ VE GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ**

**Dr. Zeynel DURGAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim Ferhat Ürünsak**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Eğitimde fırsat eşitliği yaratarak bir Türk hekimi olarak bu günlere gelmemi sağlayan başta ulu önder Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşlarının kurduğu cumhuriyete, bağımsızlığımızın ve özgür vatanımızın kazanılmasında göstermiş oldukları üstün hizmet için şehit ve gazilerimize, ilkokuldan bu yana eğitimime katkıda bulunan bütün öğretmenlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde yardımlarını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK' a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cansun DEMİR' e, Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR' a, Prof. Dr. Cüneyt EVRÜKE' ye, Prof. Dr. Selim BÜYÜKKURT' a, Prof. Dr. Ahmet Barış GÜZEL' e, Prof. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ' e, Doç. Dr. Ganim KHATİP' e, Doç. Dr. Mete SUCU' ya, Doç. Dr. Ayşenur ÇAKIR GÜNGÖR' e ; kliniğimizden ayrılmış olsalar da eğitim ekollerini benimsediğim sayın emekli öğretim üyeleri Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN' e, Prof. Dr. Yılmaz ATAY' a ve Prof. Dr. Turan ÇETİN' e sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde bizden gerek bilgi ve desteklerini, gerek tecrübelerini esirgemeyen jinekolojik onkoloji ve perinatoloji yan dal araştırma görevlisi uzman doktorlarına, beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, bütün hemşirelerimize ve sağlık personellerimize teşekkür ederim.

Karşılığını ödeyemeyeceğim fedakarlıklarla beni yetiştiren, beni bu ülkeye kazandıran, desteğini her zaman yanımda hissettiğim babam Fevzi DURĞAY' a, annem Halime DURĞAY' a, kardeşim Dr. Mehmet Ali DURĞAY' a teşekkür ederim.

Bu hayatı paylaştığım, sonsuz sevgisiyle beni destekleyen ve yanımda olan eşim Dr. Merve AKAN DURĞAY' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
GRAFİKLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 İnfertilitenin Tanımı	2
2.2 Etyoloji	3
2.3 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	5
2.3.1 Anamnez ve Fizik Muayene	5
2.3.2. Tanısal Testler	6
2.3.2.1 Semen analizi	7
2.3.2.2 Ovulatuvar Fonksiyon	9
2.3.2.3 Ovaryan Rezerv Testleri	14
2.3.2.4 Uterin Kavite ve Tubal Patensin Değerlendirilmesi	15
2.4 Açıklanamayan İnfertilite	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1 Etik Kurul Onamı	21
3.2 İstatiksel Analiz	21

4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇLAR.....	40
7.KAYNAKLAR	41



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kadınlarda infertiliteye yönelik anamnez ve fizik muayene	5
Tablo 2. Erkeklerde infertiliteye yönelik anamnez ve fizik muayene.....	6
Tablo 3. Semen analiz referans değerler 2021 WHO	8
Tablo 4. Semen analiz sonucu kategorizasyonu.....	8
Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre anovulasyon sınıflaması.....	13
Tablo 6. ICMART' a göre açıklanamayan infertilite kılavuzu.....	17
Tablo 7. NICE' a göre açıklanamayan infertilite kılavuzu	18
Tablo 8. ACOG' a göre açıklanamayan infertilite kılavuzu	18
Tablo 9. ESHRE' e göre açıklanamayan infertilite kılavuzu	18
Tablo 10. Gruplar için kaydedilen değişkenler.....	22
Tablo 11. Grupların yaş ve vücut kitle indeksinin oosit aşaması ve embriyo sayısına etkisinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 12. Grupların yaş ve vücut kitle indeksinin gebelik durumuna etkisinin karşılaştırılması ...	25
Tablo 13. Olguların 3.gün hormon değerlerinin ve antral folikül sayısının oosit aşaması, embriyo sayısına etkisinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 14. Grupların laboratuvar bulgularının ve AFC' nin gebelik durumuna etkisi	32
Tablo 15. Uygulanan tedavi protokolünün gebelik durumuna etkisi	33
Tablo 16. Uygulanan tedavi protokolünün oosit aşaması ve embriyo sayısına etkisi.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. İnfertiliteye yönelik kadın ve erkekte tanısal testler 7



RESİMLER LİSTESİ

Resim No

Sayfa No

Resim 1. Menstrüel siklus foliküler faz dönemi	9
Resim 2. Menstrüel siklusta meydana gelen değişiklikler	10
Resim 3. Menstrüel siklusta İnhibin A ve İnhibin B' nin seyri.....	11
Resim 4. FIGO' ya göre ovulatuvar bozukluk sınıflaması	13
Resim 5. Histerosalpingografi.....	15
Resim 6. Menstrüel siklus fazlarına göre TVUSG görüntüleri.....	16



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik No

Sayfa No

Grafik 1. Tedavi protokollerine göre hasta sayıları	19
Grafik 2. Gebelik sonuçlarına göre hasta sayıları.....	20
Grafik 3. Yaş ile toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği.....	23
Grafik 4. Yaş ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği	23
Grafik 5. Yaş ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği.....	25
Grafik 6. Basal FSH ile toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği.....	26
Grafik 7. Basal FSH ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği	27
Grafik 8. Basal FSH ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği.....	27
Grafik 9. AMH ile toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği	28
Grafik 10. AMH ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği.....	28
Grafik 11. AMH ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği	29
Grafik 12. AFC ile oluşan toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği.....	29
Grafik 13. AFC ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği	30
Grafik 14. AFC ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği	30

KISALTMALAR LİSTESİ

AFC	: Antral Folikül Sayısı
ACOG	: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği
AMH	: Antimüllerian Hormon
B-hCG	: Beta Human Koryonik Gonadotropin
E2	: Estradiol
ET	: Embriyo Transferi
ESHRE	: Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu
ICMART	: Uluslararası Yardımla Üreme ve Tüp Bebek Teknolojileri
IU	: Uluslararası Birim
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KG	: Kilogram
L	: Litre
LH	: Luteinizan Hormon
M²	: Metrekare
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mIU	: Mili Uluslararası Birim
MR	: Manyetik Rezonans
ng	: Nanogram

NICE	: Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OKS	: Oral Kontraseptif
OPU	: Oosit Toplama
µg	: Mikrogram
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PCO	: Polikistik Over
pg	: Pikogram
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
SIS	: Salin infüzyon sonografisi
T4	: Tiroksin
TBC	: Tüberküloz
TSH	: Tiroit Uyarıcı Hormon
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Açıklanamayan İnfertilite Tanısıyla IVF-ICS/ET Uygulanan Hastalarda Yaş, Basal Folikül Stimülan Hormon, Lüteinizan Hormon, Estradiol Seviyeleri, Antral Folikül Sayısı ve Anti Müllerian Hormon Seviyelerinin Ovaryan Yanıt, Embriyo Gelişimi Ve Gebelik Sonuçlarına Etkisi

Amaç: Bu çalışmada 2018-2023 yılları arasında Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezimize başvuran açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalar incelendi. Hastaların demografik özellikleri, hormon profilleri ve antral folikül sayısının ovaryan yanıt, embriyogenez ve gebelik sonuçlarına etkisini incelemesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2018-2023 yılları arasındaki Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezimize başvuran açıklanamayan infertilite tanılı 313 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya açıklanamayan infertilite tanılı 313 hasta dahil edildi. Olguların yaşı ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. ($p<0,05$) Olguların vücut kitle indeksi ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. ($p<0,05$) Olguların FSH düzeyi ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. ($p<0,05$) Olguların FSH/LH oranı ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. ($p<0,05$) Olguların AMH düzeyi ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak düşük düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. ($p<0,05$) Olguların AFC sayısı ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı. ($p<0,05$) Olguların E2 düzeyi ile beta hcg pozitifliği oluşan ve oluşmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı. ($p<0,05$) Olguların AFC sayısı ile beta hcg pozitifliği oluşan ve oluşmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı. ($p<0,05$) . Çalışmaya dondurulmuş embriyo transferi yapılan (n:10) hasta dahil edildi. . Hastaların (n:92)'sine GnRH agonist tedavi protokolü (n:163)'üne GnRH antagonist tedavi protokolü uygulandı. 4 hasta da siklus iptali izlendi. Olguların uygulanan tedavi protokolü ile beta hcg pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Yaş, vücut kitle indeksi, antral folikül sayısı ovaryan yanıt ve gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Basal FSH ve AMH ovaryan yanıt ile ilişkilidir. Basal estradiol gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Açıklanamayan infertilite tanısı hala bir dışlama tanısı olarak kullanılmaktadır. Etiyolojiyi ve mekanizmayı anlayabilmemiz için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Açıklanamayan infertilite, Yaş, AMH, IVF, FSH

ABSTRACT

The Effect of Age, Basal Follicle Stimulating Hormone, Luteinising Hormone, Estradiol Levels, Antral Follicle Number and Anti Müllerian Hormone Levels on Ovarian Response, Embryo Development and Pregnancy Outcomes in Patients Undergoing IVF-ICS/ET with Unexplained Infertility

Objective: In this study, patients diagnosed with unexplained infertility who applied to our IVF clinic between 2018 and 2023 were analysed. We aimed to analyse the effect of demographic characteristics, hormone profiles and number of antral follicles on ovarian response, embryogenesis and pregnancy outcomes.

Materials and Methods: 313 patients with unexplained infertility who applied to Çukurova University Faculty of Medicine, Gynaecology and Obstetrics IVF outpatient clinic between 2018-2023 were retrospectively analysed.

Results: The study included 313 patients with unexplained infertility. There was a statistically low level negative correlation between the age of the patients and the number of oocytes collected, the number of oocytes at metaphase 2 stage and the number of embryos formed. ($p<0,05$) There was a statistically low level negative correlation between the body mass index of the patients and the number of oocytes collected, the number of oocytes at metaphase 2 stage and the number of embryos formed. ($p<0,05$) There was a statistically low level negative correlation between FSH level and number of oocytes collected, number of oocytes at metaphase 2 stage and number of embryos formed. ($p<0,05$) There was a statistically low level negative correlation between the FSH/LH ratio and the number of oocytes collected, the number of oocytes at metaphase 2 stage and the number of embryos formed. ($p<0,05$) There was a statistically low level positive correlation between the AMH level and the number of oocytes collected, the number of oocytes at metaphase 2 stage and the number of embryos formed. ($p<0,05$) There was a statistically high positive correlation between the AFC count and the number of oocytes collected, the number of oocytes at metaphase 2 stage and the number of embryos formed. ($p<0,05$) There was a statistically significant difference between the E2 level of the patients and the groups with and without beta hcg positivity. ($p<0,05$) There was a statistically significant difference between the AFC count of the patients and the groups with and without beta hcg positivity. ($p<0,05$) . Frozen embryo transfer (n:10) patients were included in the study. . GnRH agonist treatment protocol was applied to (n:92) and GnRH antagonist treatment protocol was applied to (n:163) of the patients. Cycle cancellation was observed in 4 patients. There was no statistically significant difference between the treatment protocol and beta hcg positivity.

Conclusion: Age, body mass index and number of antral follicles are associated with ovarian response and pregnancy outcomes. Basal FSH and AMH are associated with ovarian response. Basal estradiol is associated with pregnancy outcomes. The diagnosis of unexplained infertility is still used as a diagnosis of exclusion. More randomised controlled trials are needed to understand the etiology and mechanism.

Keywords: Unexplained infertility, Age, AMH, IVF, FSH

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite günümüzde bütün çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir.¹ İnfertilite etyolojisinde çoğu zaman altta yatan organik sebeplere yönelik medikal veya cerrahi müdahaleler neticesinde hekim infertiliteyi de tedavi etmiş olur. Açıklanamayan infertiliteyi bu sebeplerden ayırmak gerekir. Açıklanamayan infertilite günümüzde hala birçok merkez tarafından dışlama tanısı olarak yerini korumaktadır. Açıklanamayan infertilite etyolojisinde yumurta kalitesi, fertilizasyon ve implantasyon aşamasındaki faktörler suçlanmaktadır.

Son yıllarda açıklanamayan infertilite tanısında genetik hastalıklar, moleküler sebepler, hereditör hastalıklar, vajinal, servikal ve endometrial mikrobiota ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.²

Çoğu zaman altta yatan organik sebep bulunamadığı için hastaların infertilitesine yönelik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Ancak açıklanamayan infertil çiftin tedavisinde bekle ve gör tedavisi, IUI veya IVF tedavisi uygulanmaktadır. Hangi hastaya hangi tedavinin verilmesi gerektiği hala bir tartışma konusudur. Açıklanamayan infertilite bir dışlama tanısı olarak kabul gördüğünden sebep bulunamadığı için tedavi konusunda konsensus oluşmamıştır.³

Biz de bu çalışmamızda açıklanamayan infertilite tanılı hasta grubunun demografik özellikleri, hormonal parametreleri ve uygulanan tedavi protokolünün ovaryan yanıt, embriyo gelişimi ve gebelik sonuçlarına etkisinin incelenmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İnfertilitenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü infertiliteyi toplumsal bir sağlık sorunu görmektedir. İnfertilitenin topluma ekonomik, psikolojik, sosyodemografik ve tıbbi tesirleri olan sağlık durum problemidir. Bu sağlık probleminin dünya genelinde 48,5 milyon çifti etkilediği düşünülmektedir.⁴

Akademik camiada ortak bir infertilite tanımı yapma konusunda hala bir konsensus oluşmamıştır. İnfertilitenin tanımını Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) 24 aylık periyotta hamile kalamamak şeklinde ifade eder.⁵ Subfertilite kavramını literatüre kazandıran Gnoth ve ark. olmuşlardır. Subfertilite kavramını yaştan bağımsız olarak ifade etmişler ve en az altı adet döngüsü periyodunda hamile kalamama şeklinde ifade etmişlerdir. Bu tanımlamaların yanı sıra günümüzde sık kullanılan tanımı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Üremeye Yardımcı Teknolojileri İzleme Komitesi (ICMART) yapmıştır. Çiftlerin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan en az 1 yıl boyunca düzenli cinsel ilişki olmasına karşın gebelik oluşmaması durumu olarak üreme sisteminin bir hastalığı olarak tanımlamışlardır.

Bir adet döngüsünde hamilelik olabilme olasılığı fekundabilite şeklinde tanımlanır.⁶ Bir adet döngüsünde canlı doğum oluşma ihtimali fekundite şeklinde ifade edilir. Muntazam cinsel ilişkiye giren fertil bir çiftin her siklus başına fekundabilitesi yaklaşık %20-25 civarındadır. ⁷ Fertil bireylerin yaklaşık %85-90'ı bunun da büyük bir bölümü ilk 180 günü kapsayacak şekilde 12 ay içinde hamilelik elde etmektedirler.⁷

30-45 yaş arası reproduktif dönemdeki kadınların katıldığı bir prekonsepsiyonel kohort çalışmasında 34 yaş ve sonrasında kadınların fekundabilitesinin azaldığına dair bulgular mevcuttur.⁸ Oosit sayısı, kalitesi yaş ile birlikte değerlendirildiğinde değişkenler arasında negatif korelasyon kabul edilmektedir.⁹ Kadınlarda infertilite 20-24 yaş aralığında en düşük seviyede kendisini gösterirken ,30-32 yaşlarda doğru görece anlamlı bir şekilde infertilitede artış gözlenir.32 yaşından sonra infertilitede ciddi bir artış dikkati çekmektedir.¹⁰

Bütün dünyada primer infertilitenin prevalansı hastanın cinsiyetine, ülkesine, ırkına, kültürüne, sosyodemografik yapısına büyük değişkenlikler göstermekle birlikte %2-5 arasında değişmektedir.¹ Sekonder infertilitenin prevalansı kadın ve erkek de %20'leri bulmaktadır.¹¹

2.2 Etiyoloji

İnfertilite etyolojisine bakacak olursak kadın ve erkek faktörünün yanı sıra açıklanamayan sebeplerin de olduğunu görürüz. Bunların % 25'ini erkek faktörü oluşturur. % 30'u ovulatuvar faktörler, % 25'i tubal nedenler, % 20'si endometrial nedenler, % 5'inin ise koital ve servikal problemler olduğunu görürüz.¹² Son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik ve moleküler nedenlerin de etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.¹³ İnfertil hastada bu sebeplerden bazen biri bazen de birlikte de bulunabilir. Yapılan tanısal testler sonucunda sağlık problemi tespit edilemeyen hasta açıklanamayan infertilite şeklinde değerlendirilir. İnfertilite sorunu ile başvuran kadın ve erkek hastada ilk vizitte spermiyogram testi, ovulatuvar testler, endometrial ve tubal bazı tanı testleri yapılmaktadır.

Etyolojide kadınlarda görülen en yaygın sebepleri sınıflayacak olursak. Ovulatuvar patolojiler, uterusu ait problemler, tubal faktörler ve yumurta kalitesini sayabiliriz. Genetik sebeplerin de rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁴ Ovulatuvar patolojiler içinde hormonal bozukluklar önemli bir yer tutar.¹⁵

Ovulatuvar bozukluklar;

- Hipotirodizm
- Hiperprolaktinemi
- Hipotalamik hipogonadizm
- Polikistik over sendromu (PCOS)
- Prematür ovaryan yetmezlik
- Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

Tubal patolojiler;

- Endometriozis

- Tubal obstüriksiyon
- Pelvik adezyon

Uterusa ait patolojiler;

- Endometrial polip
- Konjenital uterin anomaliler (Müllerian anomali vs.)
- Leimyoma uteri
- İntrauterin adezyonlar
- Servikal tıkanıklıklar

Erkek faktörünün en yaygın sebepleri arasında hormonal bozukluklar ve sperme ait bazı problemler dikkati çekmektedir.¹⁶ Sperm kalitesinin kötü ve sayısının az olması, sperm transport patolojileri, primer gonadal patolojiler ve hipotalamo hipofizer hastalıklar bunlar arasında sayılabilir.¹⁷

Hipotalamo-hipofizer patolojiler;

- Enfeksiyonlar (Menenjit vs.)
- İnfiltratif Hastalıklar
- Kronik Sistemik Hastalıklar
- Kallmann Sendromu
- Obezite
- Genetik hastalıklar (Tek Gen Mutasyonları)
- Glukokortikoid benzeri hormonal ilaçlar
- Hipotalamus ve Hipofiz Tümörleri
- İzole Gonadotropin Eksikliği
- Hiperprolaktinemi

Primer gonadal patolojiler;

- Toksinler
- Enfeksiyonlar (Tbc vs.)
- İlaçlar (Alkilleyici ajanlar vs.)
- Alkol

- Klinefelter Sendromu
- Tek Gen Mutasyonları
- Y Kromozom Delesyonları
- Varikosel
- Kronik Hastalıklar
- Kriptorşidizm
- Radyasyon

Spermin taşınmasıyla ilgili problemler arasında ejakülasyon fonksiyonun bozulması, epididim kanallarının tıkanıklığı, vazektomi öyküsü, Kartegener sendromu, vas deferensin doğuştan olmaması, Young sendromu, neiseria gonore, tüberküloz ve klamidya trochomatis' in neden olduğu enfeksiyonları sayabiliriz.¹⁸

2.3 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

2.3.1 Anamnez ve Fizik Muayene

İnfertilite polikliniğine başvuran çiftleri birlikte değerlendirmek gerekir. Yalnızca kadını veya yalnızca erkeği hasta vizitlerinde ayrı ayrı değerlendirmek hastalardan eksik anamnez alınabileceği gibi hekimi gereksiz tanısal testler ve yanlış tanıya götürebilir.^{19,2021} Sadece anamnez ve fizik muayene ile birçok hastalığın tanısı konabilir (Tablo 1, Tablo 2). Detaylı bir anamnez ve fizik muayene sonrası gerekirse ilgili branş konsültasyonu istenebilir.

Tablo 1. Kadınlarda infertiliteye yönelik anamnez ve fizik muayene

ANAMNEZ	FİZİK MUAYENE
Önceki gebelik öyküsü	Batın muayenesi
Hırşutizm	Pelvik veya abdominal şişlikler
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Meme muayenesi
Geçmiş operasyonlar	Adneksiyal lezyonlar ve nodüller
Sigara ve alkol kullanımı	Vajinal veya servikal lezyonlar ve anomaliler
Toksinlere maruz kalma durumu	Tiroid bezi muayenesi
Kullanılan ilaçlar ve alerji öyküsü	Uterusun boyutu, şekli, pozisyonu ve hareket kabiliyeti
Hastane yatış öyküsü	
İnfertilite süresi	

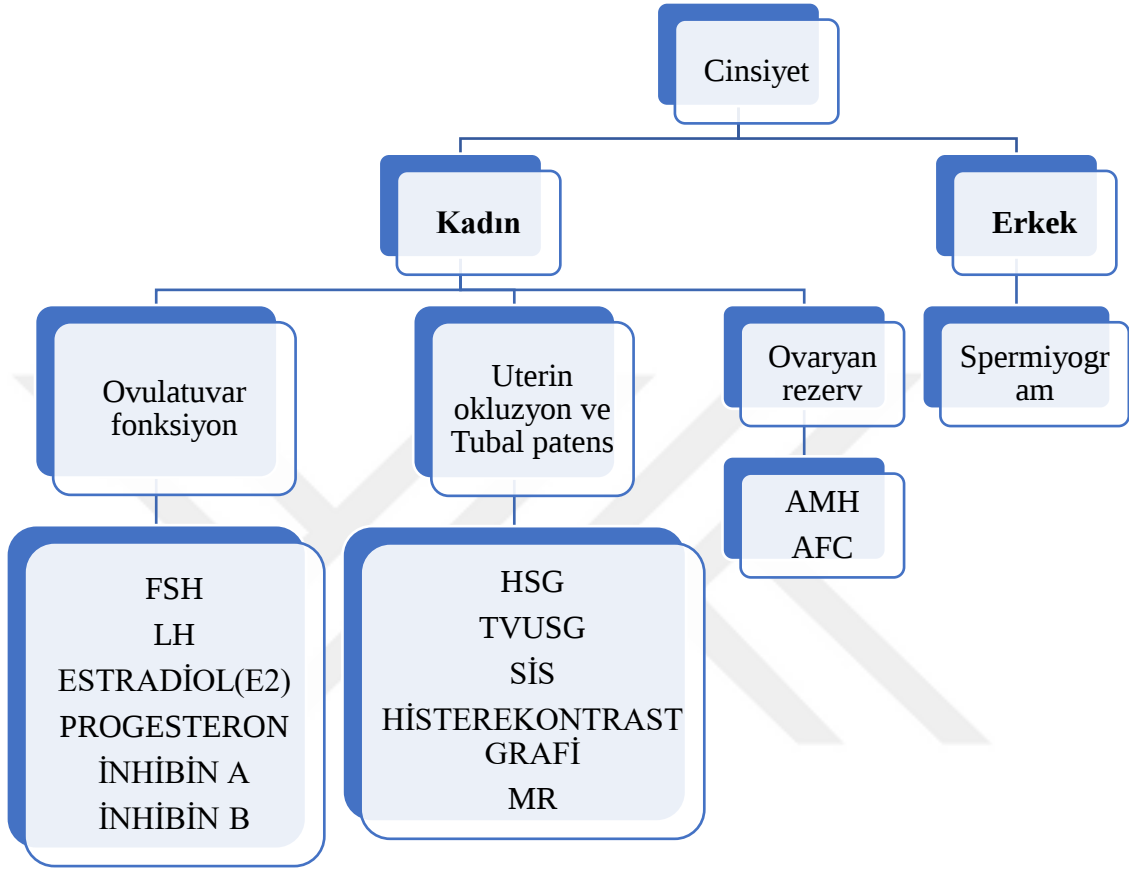
Ailede üreme ile ilgili hikayeler	
Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PID)	
Galaktore	
Tiroid hastalıkları	
Pap smear sonuçları	
Adet döngüsü	
Cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozuklukları	
Daha önce kullanılan doğum kontrol yöntemleri	

Tablo 2. Erkeklerde infertiliteye yönelik anamnez ve fizik muayene

ANAMNEZ	FİZİK MUAYENE
İlaç kullanım öyküsü	Penis muayenesi
İnfertilite süresi	Vas deferens muayenesi
Seksüel gelişim	Epididimis muayenesi
Kronik hastalık	Testis muayanesi
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	Üretra muayanesi
Toksinlere maruz kalma durumu	Varikozel muayenesi
Çocukluk çağı hastalıkları	Meme muayenesi
Cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozuklukları	Kıl dağılımı
Geçirilmiş operasyonlar	Vücut postürü

2.3.2. Tanısal Testler

Anamnez ve fizik muayeneden sonra kadınlarda ovulatuvar fonksiyon, tubal patens ve ovaryan rezervin değerlendirilebilmesi için tanısal testlere ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. İnfertiliteye yönelik kadın ve erkekte tanısal testler

2.3.2.1 Semen analizi

Erkek infertilitesini değerlendirirken anamnez ve fizik muayeneden sonra başvuracağımız ilk tanısal test semen analizi olacaktır. Semen analizini değerlendirirken; semen volümü, total sperm sayısı, sperm hareketliliği, canlılığı, morfolojisi ve lökosit sayısını belirli kılavuzların belirlediği referans değerlere dayanarak yorumlamak gerekir. Semen analiz örneğini vermeden önce hastadan en az 3 günlük bir cinsel perhiz istenir. Hastanın örnek vereceği gün rahat bir ortamda kaygıdan

uzak bir şekilde örneği mastürbasyon yolu ile uygun bir kaba başka bir yabancı madde karışmayacak şekilde vermesi istenir.²²

Tablo 3. Semen analiz refereans değerler 2021 WHO

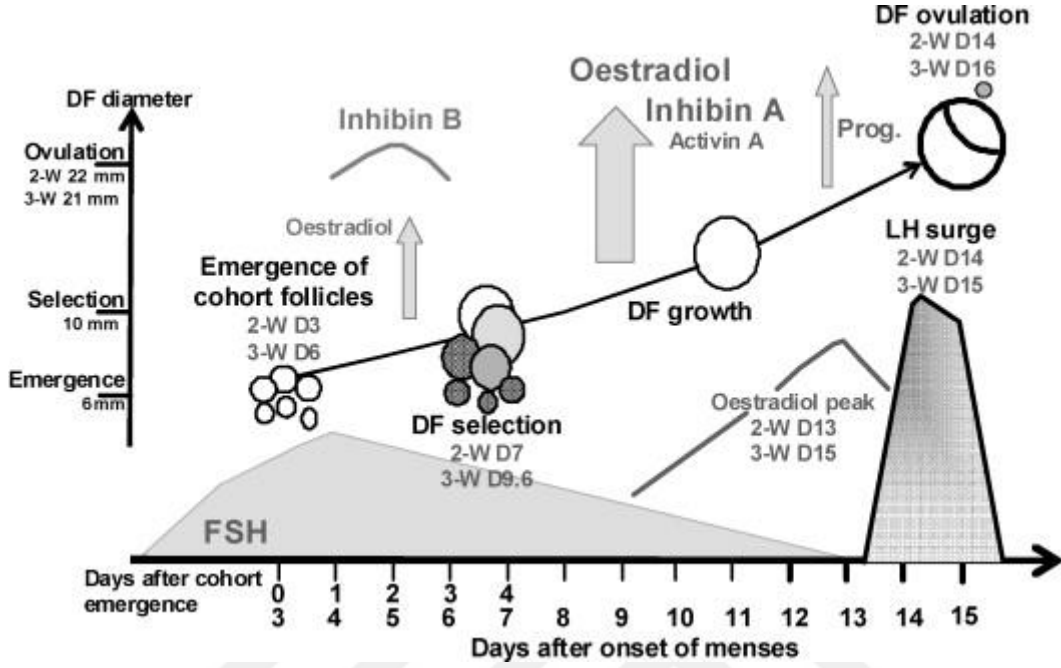
Volüm (ml)	1,4(1,3-1,5)
Sperm sayısı (10 ⁶ /ml)	16(15-18)
Toplam sperm sayısı (10 ⁶)	39(35-40)
Toplam motilite (ileri hareketli + yerinde hareketli sperm sayısı, %)	42(40-43)
İleri hareketli sperm sayısı (%)	30(29-31)
Canlılık (%)	54(50-56)
Morfoloji (normal %)	4(3,9-4)
Peroksidaz (+) lökosit (10 ⁶ /ml)	<1,0

Erkek faktörü tanısında en az iki spermiyogram testinin yapılması daha güvenilir olduğuna dair yapılmış çalışmalar mevcuttur.²³

Tablo 4. Semen analiz sonucu kategorizasyonu

Normozoospermi	Limit değerlerine uyan total sperm sayısı, ileri hareketli ve morfolojik yönden normal sperm yüzdeleri
Oligozoospermi	<15 x 10 ⁶ sperm/ml olması
Lökositospermi	Ejekülatta beyaz küre olması
Teratozoospermi	Normal şekilli sperm yüzdesinin azalmış olması (<%14 kruger)
Azospermi	Ejekulatta hiç sperm olmaması
Aspermi	Hiç ejekulat olmaması
Hematospermi	Ejekülatta kan olması
Astenozoospermi	İleri hareketli sperm yüzdesinin referans limitin altında olması
Hipospermi	Ejekulat volümünün <1 ml olması
Hiperspermi	Ejekulat volümünün >6 ml olması
Nekrozoospermi	Supravital boyama ile tüm spermilerin ölü olması

2.3.2.2 Ovulatuvar Fonksiyon



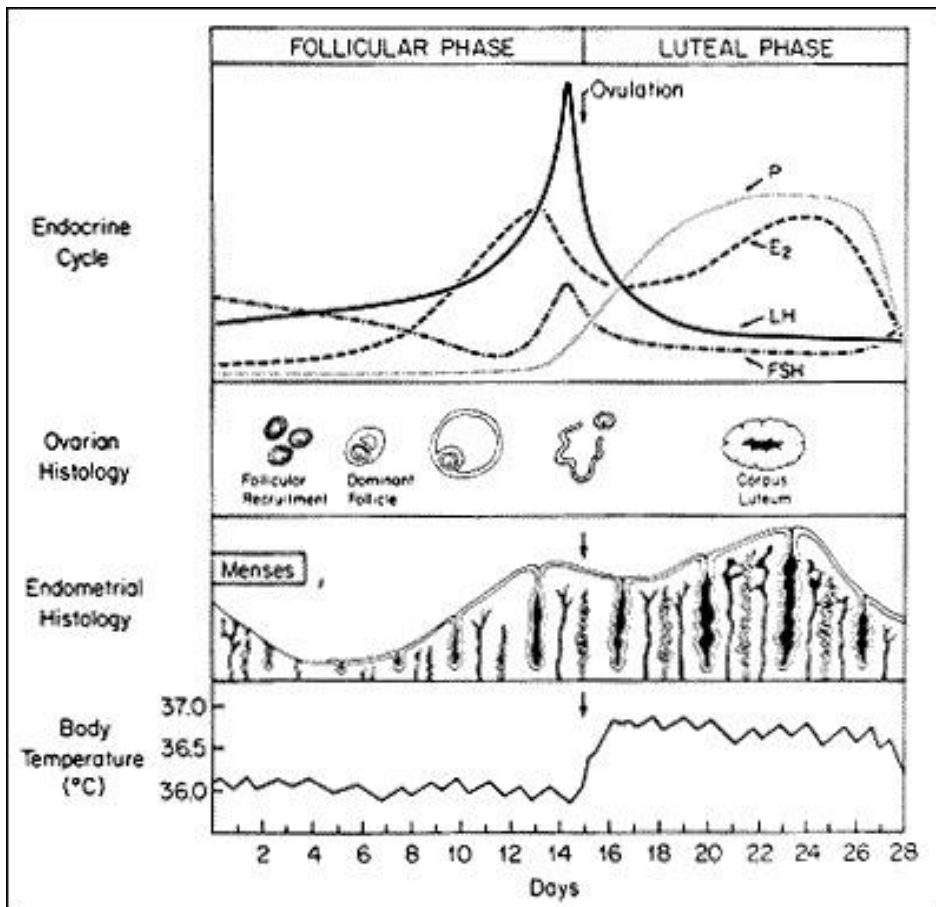
Resim 1. Menstrüel siklus foliküler faz dönemi

Folikül stimulan hormon foliküllerin büyümesini ve baskın folikül seçiminde önemli bir role sahiptir (Resim 1).²⁴ Folikül stimulan hormonun bir adet döngüsü içerisinde seyrine bakacak olursak, Adet başlangıcından 4 gün önce artmaya başlar.²⁵

Adet döngüsünün 5 ile 13. Günleri arası foliküler faz olarak nitelendirilir. Folikül stimulan hormon foliküler faz döneminde tedrici olarak azalır ve ovulasyondan önce minumum değerlere ulaşır.²⁶ Ovulasyon ile birlikte dominant folikülün seçilmesi ve lüteinizan hormon patlamasıyla birlikte folikül stimulan hormon en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Döngünün içerisindeki küçük folikül stimulan hormon artışları majör ve minör foliküllerin meydana gelmesiyle ilişkilendirilmiştir.²⁷

Menarş dönemi öncesi kızlarda hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki aksın olgunlaşması adolesan dönemin ortasından başlayıp sonuna doğru gerçekleşir.²⁸ LH ve FSH in arasında pozitif feedback oluşarak zirveye ulaşmasından önce bunun döngünün foliküler fazında östradiol artışı indüklendiği düşünülmektedir. Progesteronun da bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Lüteinizan hormon patlamasından 12 ile 40 saat

öncesinde gerçekleşen progesteron artışı GnRH dalgalanmasının başlaması için gereklidir. Gonadotropin dalgalanması östradiol azalması ve progesteron artışı ile ilişkilendirilmiştir. Gonadotropin dalgalanması yaklaşık 2 gün sürer ve en yüksek seviyesine 14.saatte ulaşır. Ovulasyon ile gonadotropin dalgalanması arasındaki geçen süre 38 saattir.²⁹ Ovulasyon östrojenin maksimuma ulaştığı değerden yaklaşık 24 saat sonra gerçekleşir.³⁰ Bu nedenle ovulasyon tayinini yaparken idrar östradiol, lüteinizan hormon ve progesteron ölçümü literatüre girmiştir.³¹



Resim 2. Menstrüel sıklusta meydana gelen değişiklikler

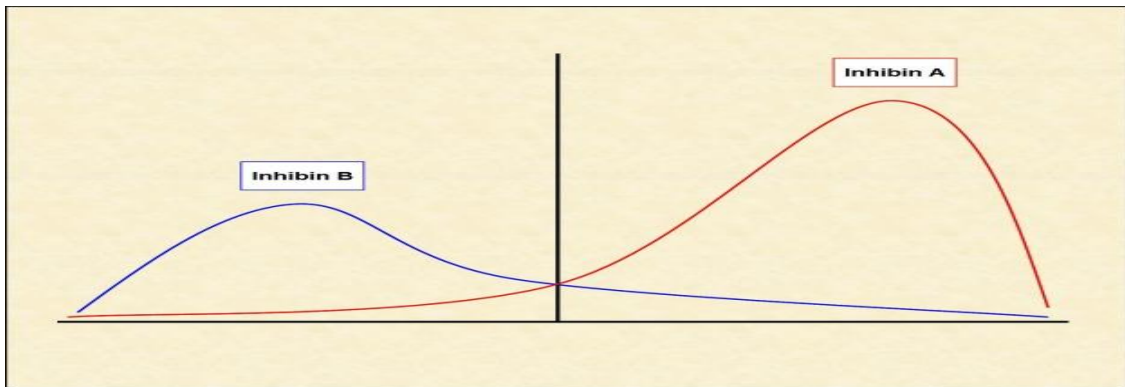
Bir adet döngüsü içerisinde lüteinizan hormon dalgalanma frekansı over dokusundan salgılanan progesteron ve E2 tarafından düzenlenir.³² Lüteinizan hormon ve gonodotropinlerin atımlı bir şekilde salgılanması kadın fertilitesi için elzemdir. Adet döngüsü ortasındaki lüteinizan hormon atımı hormonun genliği ve dalgalanmanın sıklığı

ile ilişkilidir. Progesteron hormonu adet döngüsü içerisinde yüksek seviyelere ulaştığında lüteinizan hormon genliği artar ve atım sıklığı 3 saatte bire düşer. Progesteron hormon seviyeleri düştüğünde ise atım frekansı en az 4 kat artar.³³

Menapoz öncesi kadınlarda luteal fazın geç döneminde luteinizan hormonda artış meydana gelirken atım frekansında azalma meydana gelir. Bu da folikül stimulan hormon düzeylerinde meydana gelen artış ve E2 indüksiyonuna azalan yanıt ile ilişkilidir. Reprodüktif dönemdeki kadınlar, menopoz sonrası kadınlara göre daha düşük lüteinizan hormon seviyelerine sahiptir.³⁴

Bazı kadınlarda adet döngüsü başına 2 folikül dalgası bazılarında ise 3 folikül dalgası oluşur. 2 folikül dalgası olan kadınlarda dominant folikül seçildikten sonra foliküler fazdaki E2 artışı 3 folikül dalgası oluşan kadınlara göre daha geç gerçekleşir. E2 düzeyleri ovulasyonu takiben 7.ve 9. Günler arasında artar ardından seviyeleri düşer. Bunun nedeni olarak lüteal E2 salgılanması sorumlu tutulmuştur.³⁵

Ovulasyondan 48 saat önce over damarlarında progesteron hormonun asimetric şekilde yükselişinin nedeni ovulasyon öncesi dominant folikülden kaynaklandığı düşünülmektedir.³⁶ Korpus luteumun ortasında sıvı dolu boşlukların, doku miktarının ve çapının folikül dalgasından etkilenmeyerek ovulasyon sonrası 96 saat boyunca arttığı çalışmalar mevcuttur. Folikül dalgasından etkilenmeyen diğer iki faktör ise progesteron hormonu ve luteal faz periyodudur.³⁷ Klinik pratikte progesteron hormonuna adetin 21.günü bakılması yararlıdır. Bunun nedeni olarak ovulasyondan 6 gün sonra maksimum konsantrasyonlara çıkması gösterilir. Bazı çalışmalarda korpus luteumun miktarı; progesteron, luteinizan hormon atımı ve E2 arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.³⁸



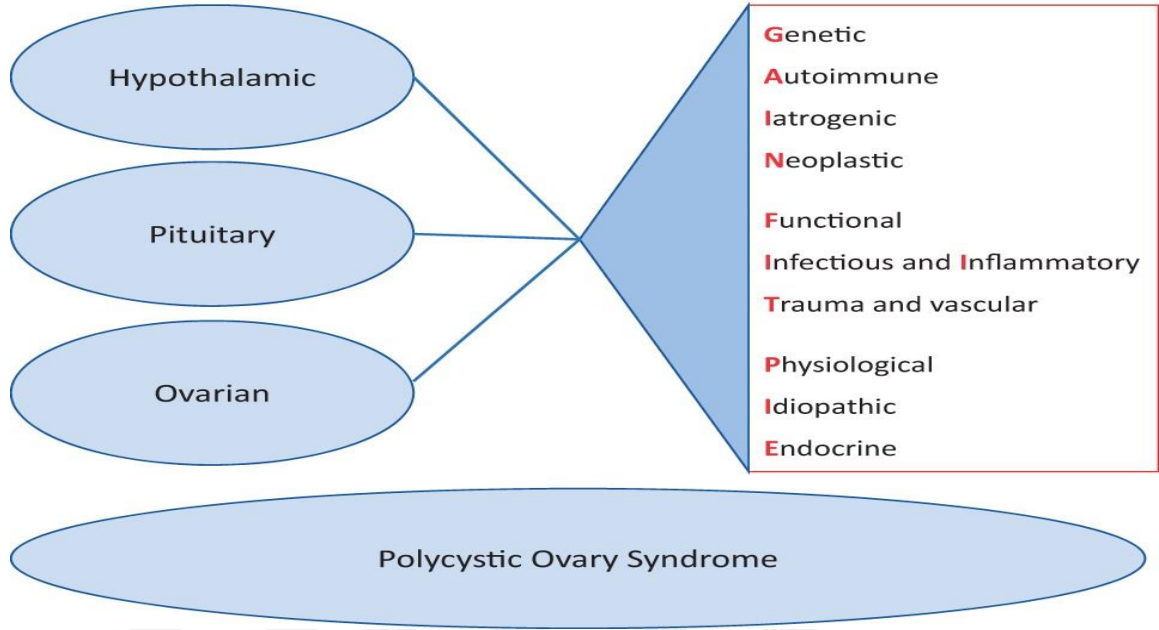
Resim 3. Menstrüel siklusta İnhibin A ve İnhibin B' nin seyri

Folikül stimulan hormonu düzenleyen bazı hormonlar mevcuttur. Bu hormonlar arasında İnhibin A, İnhibin B ve E2'yi sayabiliriz. Bu saydığımız hormonlar folikül stimulan hormon üzerinde negatif etkiye sahipken, aktivin hormonları folikül stimulan hormon üzerinde pozitif etkiye sahiptir. İnhibin A ile E2 arasında pozitif ilişki bulunmaktadır.⁴⁰ Bunun nedeni olarak inhibin A'nın dominant folikülden salgılanmasını lüteinizan hormon gösterilir. İnhibin A ovulasyon öncesi baskın folikülün seçiminden sonra artar ve E2 hormonun en yüksek değerine ulaştığı noktaya karşılık gelen bir yere kadar artar. Ovulatuvar fazın ardından inhibin A dalgalı seyrine devam eder. Kana baktığımız zaman inhibin A'nın azaldığını tespit ederiz yalnız korpora lutea salgılamaya devam eder ve progesteronla pozitif ilişki halinde önce artar, ardından FSH ve LH deşarjından sonra zirveye ulaşır ve düşer. İnhibin B ise folikül stimulan hormona yanıt olarak adet döngüsünün 5.gününde en yüksek seviyeye ulaşır.⁴¹

Aktivin A salgılanması adet döngüsünün aşamalarına göre farklılık göstermektedir. Adet döngüsünün luteal fazında ve foliküler faza karşılık gelen bölümünde seviyeleri yükselirken, erken folikül aşamasında Aktivin A seviyeleri düşer. Follistatin bir aktivin bağlayıcı proteindir. Salgılanması adet döngüsünden etkilenmez. Kanda belirli seviyede bulunur.

Anovülasyon: Anovulatuvar problemler infertilite etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Klinik pratikte karşımıza adet görememe ile gelir. Anovulatuvar problemlerin tedavisi çoğunlukla basit ve etkili çözümlerdir. Küçük müdahaleler ile hastalar tedavi edilebileceği gibi bazen de cerrahi müdahale ile tedavi edilen problemler olabilir. Önemli altta yatan sebebi bulmak ve buna yönelik tedavi planı geliştirmektir.⁴²⁴³ FIGO' ya göre ovulatuvar bozukluk sebepleri arasında genetik, otoimmün, iyatrojenik, neoplastik, fonksiyonel, inflamatuvar, psikolojik, idiyomatik ve endokrin ve sebepleri sayabiliriz (Resim 4).

The FIGO HyPO-P Classification of Disorders of Ovulation



Resim 4. FIGO'ya göre ovulatuvar bozukluk sınıflaması

Dünya sağlık örgütü anovulasyonu dört kategoriye ayırmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre anovulasyon sınıflaması

Grup 1 (Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon)	GnRH: Düşük FSH: Normal veya düşük E2: Düşük	Hastaların %5-10'unda görülür.
Grup 2 (Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon)	GnRH: Normal Östrojen: Normal FSH: Subnormal	Hastaların %70-85'inde görülür. PCOS' lu kadınlar bu gruba aittir.
Grup 3 (Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon)	GnRH: Yüksek Östrojen: Düşük	%10-30'unda görülür. Prematür ovaryan yetmezlikli kadınlar bu gruptadır.
Hiperprolaktinematik anovulasyon	GnRh: Düşük Prolaktin: Yüksek FSH: Normal	Hastaların çoğunda oligomenore veya amenore vardır.

2.3.2.3 Ovaryan Rezerv Testleri

İnfertil hastalara tanısal olarak ovaryan rezerv testleri istememizin nedeni oosit sayısını belirlemek, bunun sonucuna göre de tedavi şekli ve zamanlamasına karar vermektir. Fetal hayatta oosit sayı en yüksek seviyesine 20.gebelik haftasında ulaşır. Ardından hızlı bir şekilde azalmaya başlar. Doğumda bu sayı yaklaşık 1.5 milyondur. Adolesan dönemde sayı 400 bine düşer. 35 yaş civarında oosit sayısı 25 bine düşer. Menapoza kadar yumurtalık rezervleri tamamen tükenir.⁴⁴

Overin folikülogenez aşamalarına bakacak olursak ovaryan folikül ile başlayan yolculuk primordiyal folikül, primer folikül, preantral folikül, antral folikül ve son olarak graff folikül evrelerine farklılaşır. Histolojik olarak bakacak olursak tek sıra düz granüloza hücreleri, küboidal granüloza hücrelerine farklılaşır.

Bu farklılaşma sonucunda foliküllerin az bir kısmı ovulasyon aşamasına geçerken büyük bir kısmı ise rezorbe olur. Üreme sağlığı açısından yumurtalık rezervi büyük önem arz etmektedir. Zamanla yumurtalık rezervinin hem sayısı azalır hem de kalitesi bozulur. Yapılmış çalışmalarda aynı yaşa sahip kadınların farklı yumurtalık rezervine sahip olabileceğini göstermiştir.⁴⁵

Ovaryan rezervi belirlemede günlük pratikte en sık kullanılan testler; AMH, AFC ve FSH' dir. Klomifen sitrat testi geçerliliğini yitirmiştir.⁴⁶

Reproduktif çağıdaki bir kadını adet döngüsünün farklı aşamalarında ve farklı adet sikluslarında çağırır, FSH ölçümü yaparsak farklı ölçümler elde etmemiz kaçınılmazdır. Bu nedenle en sağlıklı FSH ölçümü adet döngüsünün ortalama 3.gününde ve tekrarlayan ölçümler ile en iyi sonucu verir. Folikül stimulan hormon değerlerinin yüksek olması kötü yanıtla ilişkilendirilmiştir. Bazal FSH değerinin 10 IU/ml'nin üstünde olması uyarılma cevabını öngörmeye sensitivite ve spesifitesi çok yüksektir.

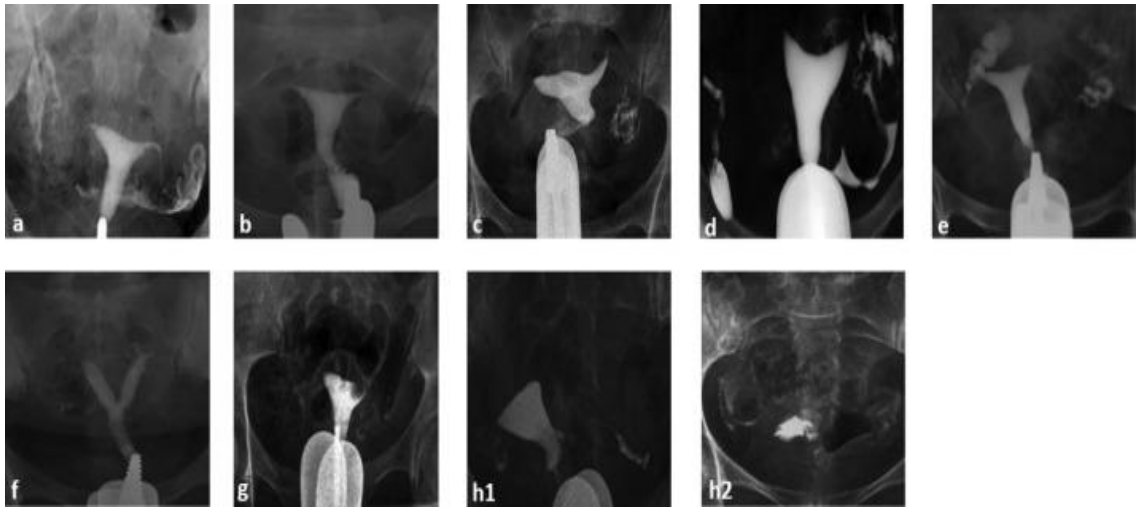
Anti mülleryan hormon folikülogenez aşamasında granüloza hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Ovaryan rezervi belirlemede günlük pratikte sık kullanılan bir belirteçdir. Anti müllerian hormon seviyeleri adet döngüsünden bağımsızdır. FSH ve LH anti müllerian hormon seviyelerini etkilemez. Anti müllerian hormon seviyeleri 1.2 ng/ml altında olması kötü prognozla ilişkilidir.

Anti müllerian hormon seviyesinin 3,5 ng/ml üstünde olması ovaryan hiperstimülasyon sendromu ile ilişkilendirilmiştir.^{47,48}

Ovaryan rezervi belirlemede bir diğer kullandığımız tanı testi antral folikül sayısıdır. AFC klinik pratikte AMH ve FSH' nin aksine ultrasound ile tespit edilir. En doğru ölçüm menstrüel siklusun 2-4.günleri arasında her iki overde toplam antral folikül sayısını saymaktır. Toplam AFC' nin 3 ün altında olması kötü prognoz açısından yüksek sensitivite ve spesifite ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁶

2.3.2.4 Uterin Kavite ve Tubal Patensin Değerlendirilmesi

Uterusu ve tuba uterinaları değerlendirirken klinik pratikte sıklıkla kullandığımız araçlardan biri histerosalpingografidir (Resim 5). HSG, uterin kavite içerisinde polip, myom ve uterin sineşi benzeri yapıları tanımada yararlıdır. Uterusun şekli hakkında da bize bilgi verir. Konjenital uterin malformasyonları tanımada yararlıdır. Bunun dışında tubal patensin değerlendirilmesinde de kullanılır. Tuba uterinada ki herhangi bir obstrüksiyon varlığında tanısallı değeri vardır. HSG işlemi en doğru sonucu vermesi için adet sonuna planlamalıdır. HSG, servikal ostiumdan opak madde verilerek floroskopik görüntüleme işlemidir.⁴⁹



Resim 5. Histerosalpingografi

Tubal patensi değerlendirmede tanısal laparaskopi altın standarttır. Bu işlem tuba uterinallara ait patolojileri tanımakla birlikte; uterus, over ve çevre dokulardaki patolojileri tanımada da yararlıdır. İşlem sırasında batın içi organların inspeksiyonu tamamlandıktan sonra, serviksten metilen mavisi enjekte edilerek tuba uterinallların açıklığı değerlendirilir. Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında maliyetinin yüksek olması ve invaziv bir işlem olması nedeniyle kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak belirlenmiş bir hasta grubuna yapılmasında fayda vardır.⁵⁰

	Early proliferative phase endometrium	•Thin •Linear •Echogenic
	Late proliferative phase endometrium	•Thick •<u>Trilaminar appearance:</u> 1. Central thin, echogenic line 2. Darker echolucent rim in the middle 3. Surrounding echogenic basilar layer
	Secretory phase endometrium	•Thick •Hyperechoic •Homogeneous

Resim 6. Menstrüel siklus fazlarına göre TVUSG görüntüleri

Bu yöntemlerin dışında TVUSG, histereskopi, manyetik rezonans görüntüleme ve salin infüzyon sonografisi (SİS) kullanılmaktadır. Transvajinal usg klinik pratikte

uterusu ve adneksleri değerlendirirken ilk başvuru olan yöntemdir.³¹ Uterusun şekli, boyutu, yerleşimi ve kaviteye ait patolojilerinin tanınmasının yanı sıra over, tuba ve adneksiyel patolojilerin tanınmasında yararlıdır. SİS ise serviksten salın infüzyonu yapılırken eş zamanlı ultrasonografi ile kavitenin değerlendirilmesi prensibine dayanır. Histereskopi, kavitel patolojilerin tanısında ve tedavisinde altın standart olmak ile birlikte maliyetinin yüksek olması ve invaziv bir işlem olması nedeni ile sadece seçilmiş hasta grubuna yapılmasında yarar vardır. Bir diğer noninvaziv tanı yöntemi ise manyetik rezonans görüntülemesidir. Uterin malformasyonların tanısında altın standart olmak ile birlikte günümüzde sık başvuru olan bir yöntem değildir.⁵¹

2.4 Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite , sağlıklı semen analizine sahip erkek birey ile birlikte sağlıklı ovulatuvar fonksiyon, ovaryan rezerv, uterin kavite ve tubal patensi olan reproduktif çağıdaki kadının herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmadan düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebelik elde edememesidir. Çeşitli kılavuzlarda ayrı ayrı tanımlar yapılmasına rağmen günlük pratikte bir dışlama tanısı olarak kullanılmaktadır.^{52,53,54}

Açıklanamayan infertilite tedavisi alan hastada bir diğer tartışma konusu tedavi aşamasındadır. Bu hastalara IUI, IVF veya bekleme yöntemi arasında henüz fikir birliğine varılmamıştır.⁵⁵ Uluslararası kabul görmüş çeşitli kılavuzlarda belirlenmiş açıklanamayan infertilite tanımları bulunmaktadır. Yapılmış bir çalışmada bu alanda araştırma yürütmenin tanım farklılığından dolayı zorluklarından bahsetmiştir.^{56,57}

Tablo 6. ICMART’a göre açıklanamayan infertilite kılavuzu

ICMART (Uluslararası Üremeye Yardımcı Teknolojileri İzleme Komitesi)
Normal over fonksiyonu
Normal testiküler fonksiyon ve normal spermiyogram
Normal tuba uterina fonksiyonu
Normal serviks ve uterus
Düzenli koitusu sahip çift

Tablo 7. NICE’a göre açıklanamayan infertilite kılavuzu

NICE (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü)
WHO normlarına uygun normal spermiyogram
Luteal dönem progesteron seviyesi ve düzenli adet döngüsü ile kanıtlanan ovulasyon
HSG,histerokontrastrografi ve ya laparaskopi ile gösterilen normal tubal patens
Açıklanamayan infertilite, herhangi bir neden bulunamayan çiftte dışlama tanısıdır

Tablo 8. ACOG’a göre açıklanamayan infertilite kılavuzu

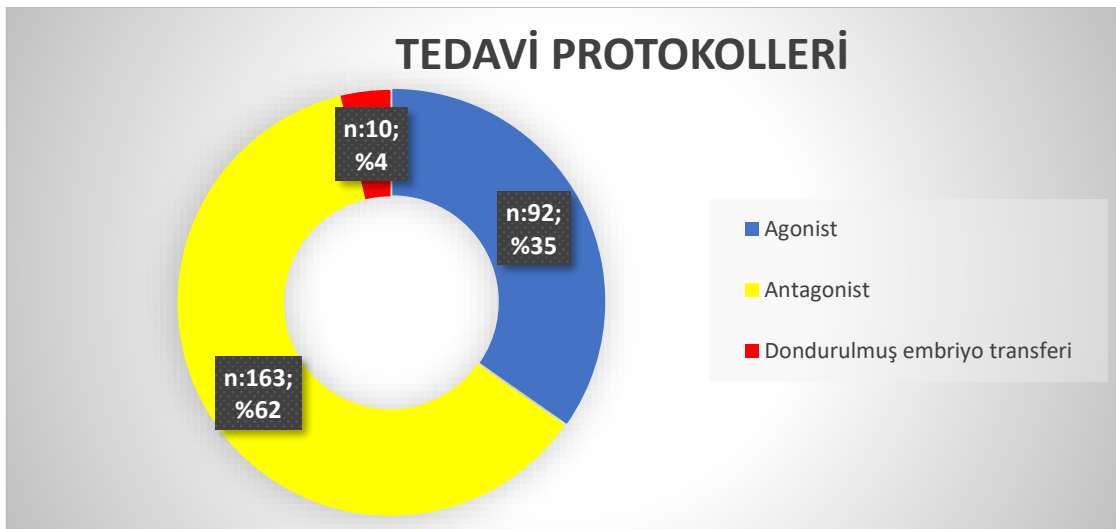
ACOG (Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji)
Kanıtlanmış normal tubal patens
Kanıtlanmış normal ovulatuvar fonksiyonun
Normal spermiyogram

Tablo 9. ESHRE’e göre açıklanamayan infertilite kılavuzu

ESHRE (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)
Açıklanamayan infertilitede birden fazla faktör rol oynamaktadır
Ovulasyonu değerlendirmek için testler yapılmalıdır
Tubal patensin değerlendirmek için testler yapılmalıdır
Normal serviks ve uterus
Semen analizleri yapılmalıdır

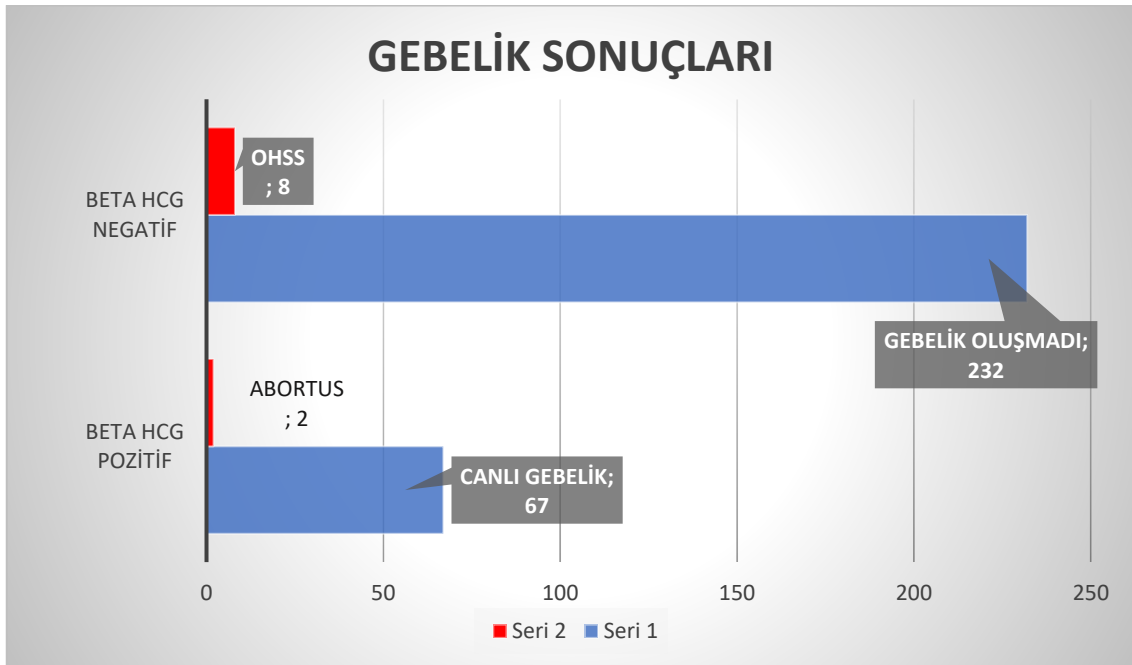
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Açıklanamayan infertilite tanısı almış hastaların gebelik ve ovulatuvar sonuçlarını incelemeyi amaçlayan bu çalışma, 2018-2023 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezimize başvuran açıklanamayan infertilite tanısı almış 23 yaş ile 52 yaş arasındaki 313 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalara NICE, ESHRE, ACOG ve ICMART kılavuzlarına dayanarak açıklanamayan infertilite tanısı konuldu. Semen analizi değerlendirilirken WHO standartlarına uygun iki adet normal semen analizine sahip hastalar çalışmaya dahil edildi. Histerosalpingografi sonuçlarına göre normal tubal patens ve uterin kavite yeterliliği olan hastalar çalışmaya dahil edildi. AMH > 1.2 ng/ml üstündeki hastalar çalışmaya dahil edildi. Açıklanamayan infertilite tanısı almış, dondurulmuş embriyo transferi yapılan (n:10) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, folikül takipleri ve gebelik sonuçlarına ilişkin veriler hastane veri tabanı HBYS sistemi, hasta dosyaları ve IVF protokol defterleri retrospektif olarak taranarak alındı. Hastaların serum FSH, LH, E2, prolaktin düzeylerine ve antral folikül sayısına menstrüel siklusun 2-4.günü bakıldı. Hastaların laboratuvar değerlerine hastane veri tabanı HBYS sisteminden ulaşıldı. Hastaların (n:92)'sine GnRH agonist tedavi protokolü, (n:163)'üne GnRH antagonist tedavi protokolü uygulandı (Grafik 1).



Grafik 1. Tedavi protokollerine göre hasta sayıları

Agonist tedavi protokolünde Leuprolid asetat 1 mg/gün bir önceki menstrüel siklusun luteal fazında başlandı aynı zamanda adet döneminin 3. gününde OKS başlandı. Döngünün 21.gününde 0.1 mg agonist başlanıp menstrüel kanama olana kadar devam edildi. Adet kanaması görüldükten sonra tedavi dozu 0.05 mg'a düşürüldü ve gonadotropinlerle indüksiyon başlandı. GnRH antagonist tedavi protokolünde ise gonadotropinlerle indüksiyon başlandı. Ardından menstrüel siklusun 6. gününde cetrorelix 0.25 mg/gün başlandı. Ardından hastalar menstrüel siklusun 9.günüden başlayarak 2 gün aralıklar ile seri folikül takibine çağrıldı. En az üç folikül çapı 18 mm'ye ulaştığında rekombinant humankoryonikgonadotropin(HCG) 250 µmg uygulandı. 34-36 saat sonra OPU işlemi uygulandı. Toplanan oositlerin fertilizasyonu IVF/ICSI yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Ardından hastalara embriyo transferi işlemi uygulandı ve 12 gün sonra beta hcg kontrolüne çağrıldı. Çalışmaya dahil edilen 313 hastadan 4'ünde siklus iptali izlendi. 309 hastadan 69 (% 22,3) hastada klinik gebelik sağlandı. Klinik gebelik izlenen hastaların 67 (% 97,1) tanesinde canlı doğum izlendi. 2(% 0,02) hastada abortus gerçekleşti. 240(% 67,7) hastada klinik gebelik izlenmedi. Klinik gebelik oluşmayan 8(% 0,03) hastada ovaryan hiperstimilasyon sendromu izlendi. Gebelik sonuçları (Grafik 2)'de gösterildi.



*OHSS: Ovaryan hiperstimilasyon sendromu

Grafik 2. Gebelik sonuçlarına göre hasta sayıları

3.1 Etik Kurul Onamı

Çalışma protokolü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Şubat 2024 tarihli toplantısında alınan 2024/55 no'lu kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2 İstatiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların sağlanması durumunda Scheffe testi varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Verilerin istatiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova üniversitesi tıp fakültesi Balcalı hastanesi yardımcı üreme teknikleri ve tüp bebek polkliniği' nde açıklanamayan infertilite tanısıyla IVF tedavisine alınan hastalarda yaş, VKİ, sigara içme durumu, basal FSH, basal LH, FSH/LH, E2, AMH, TSH, T4, prolaktin düzeyi, antral folikül sayısı ve uygulanan tedavi protokolünün IVF sonuçlarına etkisini değerlendirmeyi hedefleyen bu çalışmaya 313 hasta dahil edildi (Tablo 10).

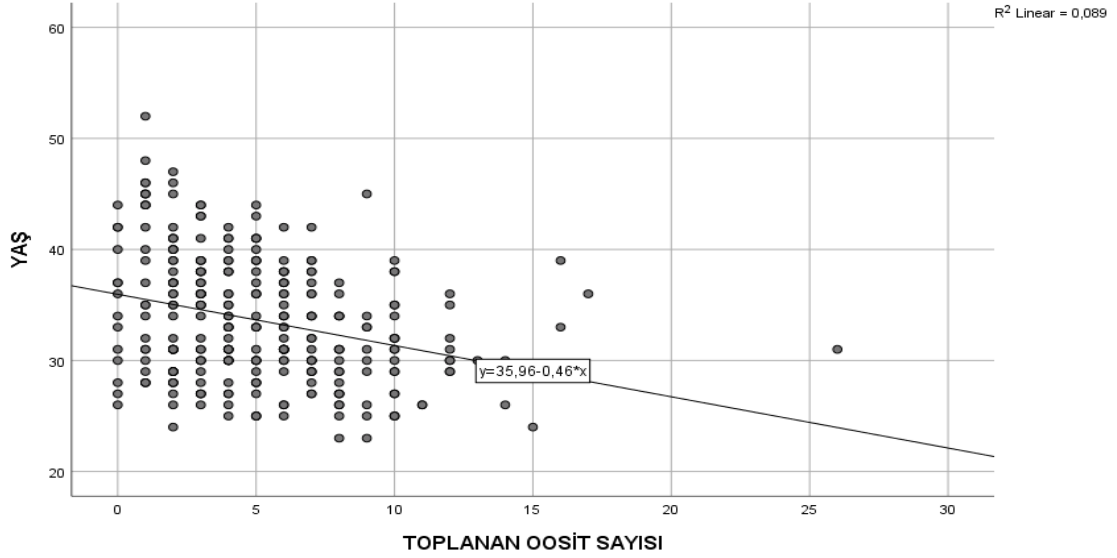
Tablo 10. Gruplar için kaydedilen değişkenler

Yaş (yıl)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)
Sigara içme durumu
FSH(IU/L)
LH (mIU/ml)
FSH/LH (n)
E2 (pg / ml)
AMH (ng/ml)
TSH (mU/ml)
T4(ng/dL)
Prolaktin(µg/L)
AFC (Antral folikül sayısı)
Tedavi Protokolü
Toplanan oosit sayısı
Metafaz II aşamasındaki oosit sayısı
Toplam embriyo sayısı
Transfer edilen embriyo sayısı
Gebelik sonuçları

Tablo 11. Grupların yaş ve vücut kitle indeksinin oosit aşaması ve embriyo sayısına etkisinin karşılaştırılması

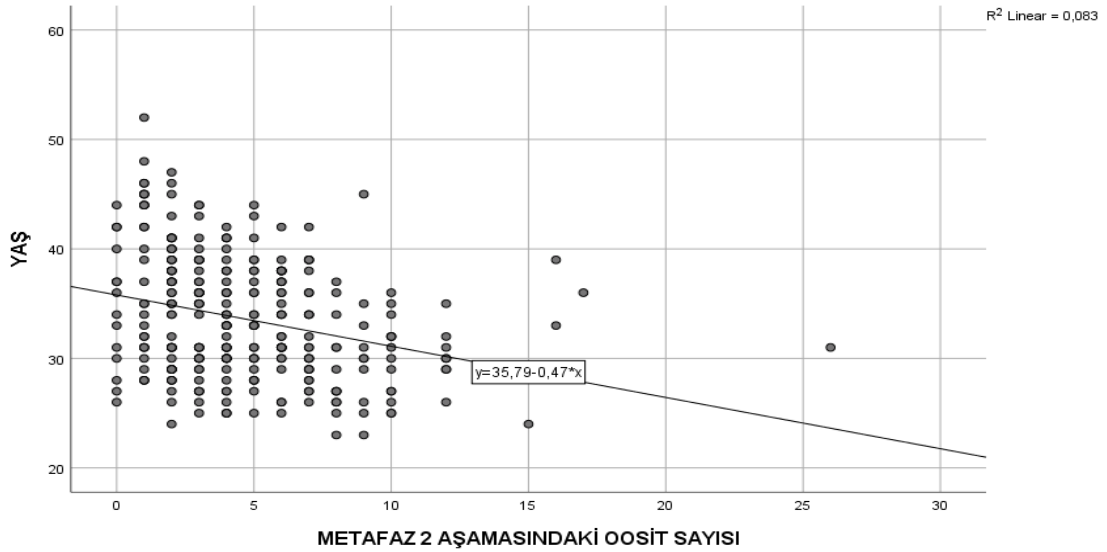
	TOPLANAN OOSİT SAYISI	METAFAZ II OOSİT SAYISI	OLUŞAN EMBRIYO SAYISI
YAŞ	-0,298 0,001	-0,293 0,001	-0,146 0,011
VKİ(kg/m2)	-0,315 0,001	-0,296 0,001	-0,135 0,015
<i>VKİ: Vücut kitle indeksi</i> <i>*Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.</i> <i>**İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)</i>			

Olguların yaşı ile toplanan oosit sayısı ($r:-0,298$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı (Tablo 11). Korelasyon ilişkisi gösterildi (Grafik 3).



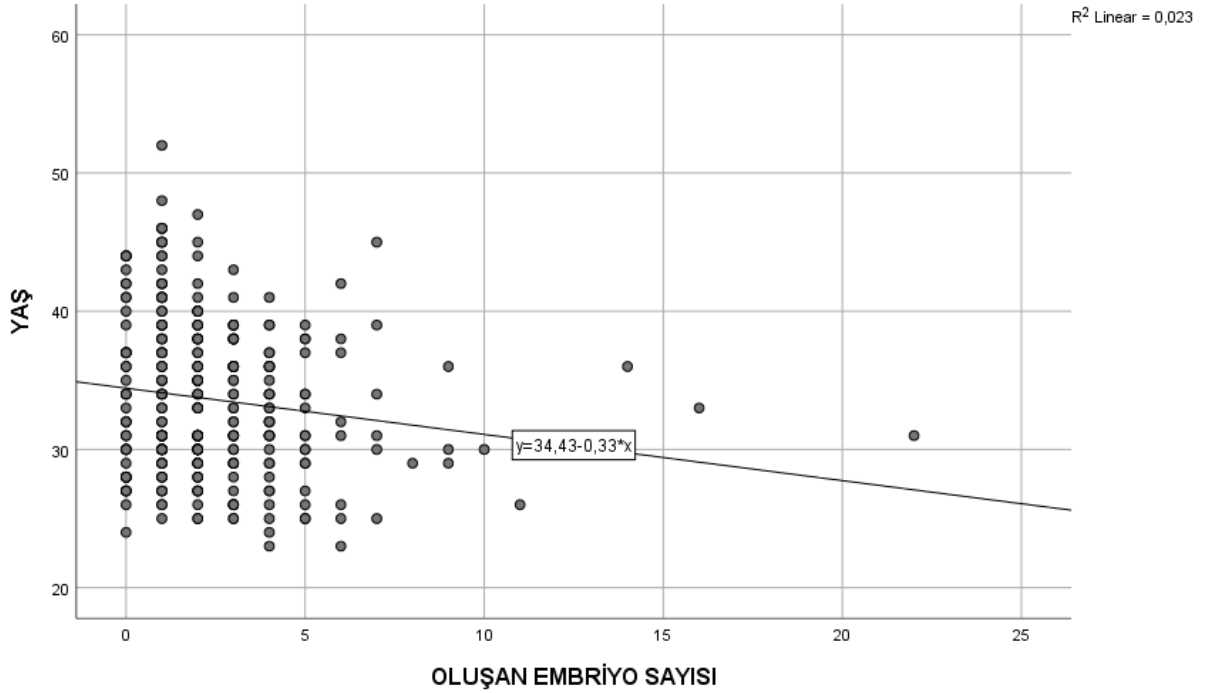
Grafik 3. Yaş ile toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların yaşı metafaz 2 aşamasında oosit sayısı ($r:-0,293$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı (Tablo 11). Korelasyon ilişkisi gösterildi (Grafik 4).



Grafik 4. Yaş ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların yaşı ile oluşan embriyo sayısı($r:-0,46$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 11). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 5).



Grafik 5. Yaş ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların vücut kitle indeksi ile toplanan oosit sayısı($r:-0,315$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı.(Tablo 10) Olguların vücut kitle indeksi ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı($r:-0,296$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı.(Tablo 10) Olguların vücut kitle indeksi ile oluşan embriyo sayısı($r:-0,135$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı.(Tablo 11)

Tablo 12. Grupların yaş ve vücut kitle indeksinin gebelik durumuna etkisinin karşılaştırılması

	Beta-HCG		p
	+	-	
YAŞ	32,2±4,6	33,8±5,8	0,045
VKİ	25,74 ± 4,3	28,15 ± 4,5	0,031
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama ± standart sapma şeklinde özetlenmiştir			

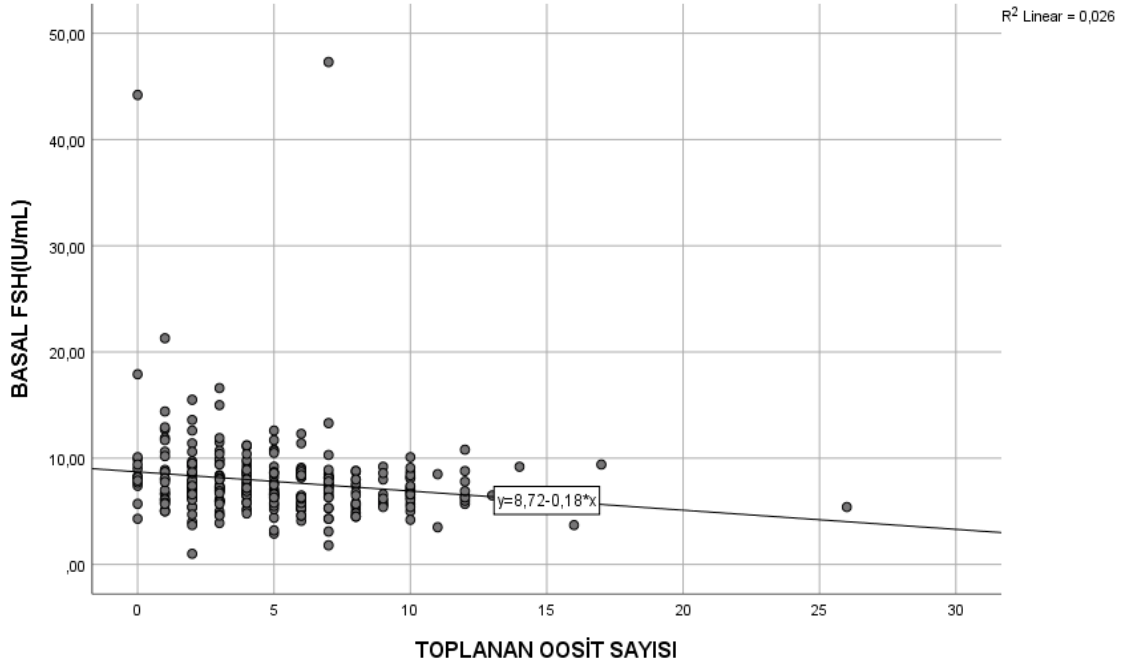
Olguların yaşı ile beta hcg pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı($p<0,05$)(Tablo 12). Beta hcg pozitif olguların yaşının ortalama değeri 32,2±4,6, beta hcg negatif olguların yaşının ortalama değeri 33,8±5,8 idi. Olguların vücut kitle indeksi ile beta hcg pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı($p<0,05$)(Tablo 12). Beta hcg pozitif olguların vücut kitle indeksinin ortalama değeri 25,74 ± 4,3, beta hcg negatif olguların vücut kitle indeksinin ortalama değeri 28,15 ± 4,5 idi.

Tablo 13. Olguların 3.gün hormon değerlerinin ve antral folikül sayısının oosit aşaması, embriyo sayısına etkisi karşılaştırılması

	TOPLANAN OOSİT SAYISI	METAFAZ II OOSİT SAYISI	OLUŞAN EMBRİYO SAYISI
FSH(IU/mL)	-0,217 **0,001	-0,221 **0,001	-0,208 **0,001
LH (mIU/ml)	0,026 0,653	0,022 0,704	0,043 0,454
FSH/LH (n)	-0,183 **0,001	-0,172 **0,003	-0,191 **0,001
E2 (pg / ml)	-0,032 0,575	-0,047 0,415	-0,005 0,933
AMH (ng/ml)	0,335 **0,001	0,313 **0,001	0,141 0,029
TSH (mU/ml)	-0,032 0,591	-0,040 0,505	-0,002 0,975
T4(ng/dL)	0,094 0,114	0,076 0,198	0,040 0,503

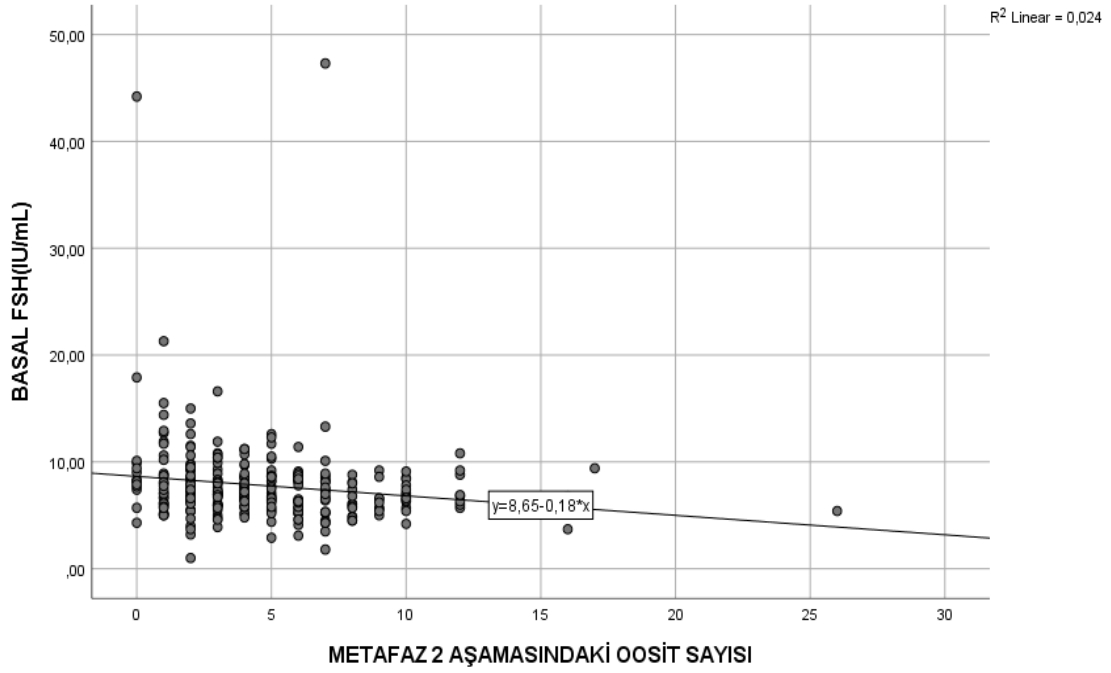
PROLAKTİN(µg/L)	0,084 0,151	0,068 0,244	0,009 0,882
AFC (Antral folikül sayısı)	0,951 **0,001	0,917 **0,001	0,609 **0,001
<i>FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, AMH: Antimüllerian hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4:Tiroksin, AFC: Antral folikül sayısı</i> <i>*Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.</i> <i>**İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)</i>			

Olguların FSH düzeyi ile toplanan oosit sayısı($r:-0,217$, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13).Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 6).



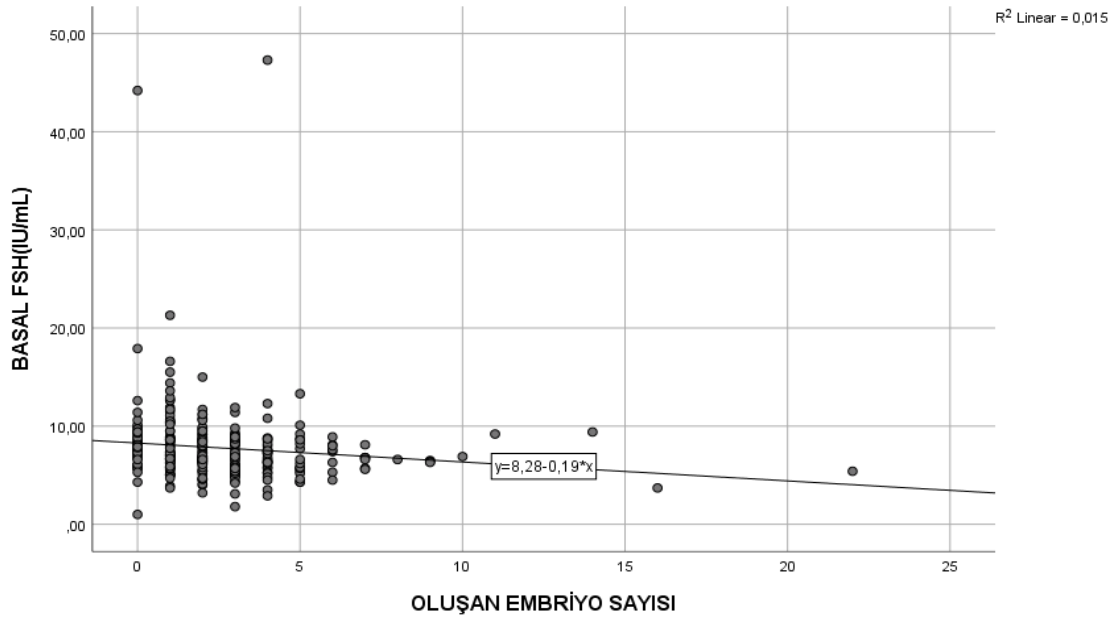
Grafik 6. Basal FSH ile toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların FSH düzeyi ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı($r:-0,221$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 7).



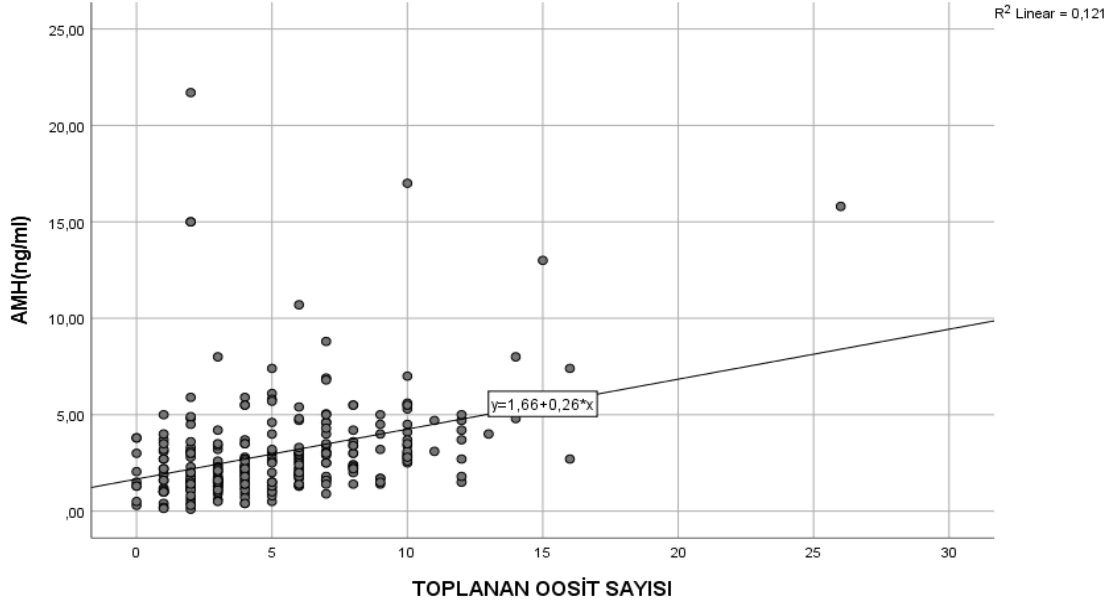
Grafik 7. Basal FSH ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların FSH düzeyi ile oluşan embriyo sayısı($r:-0,208$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 8).



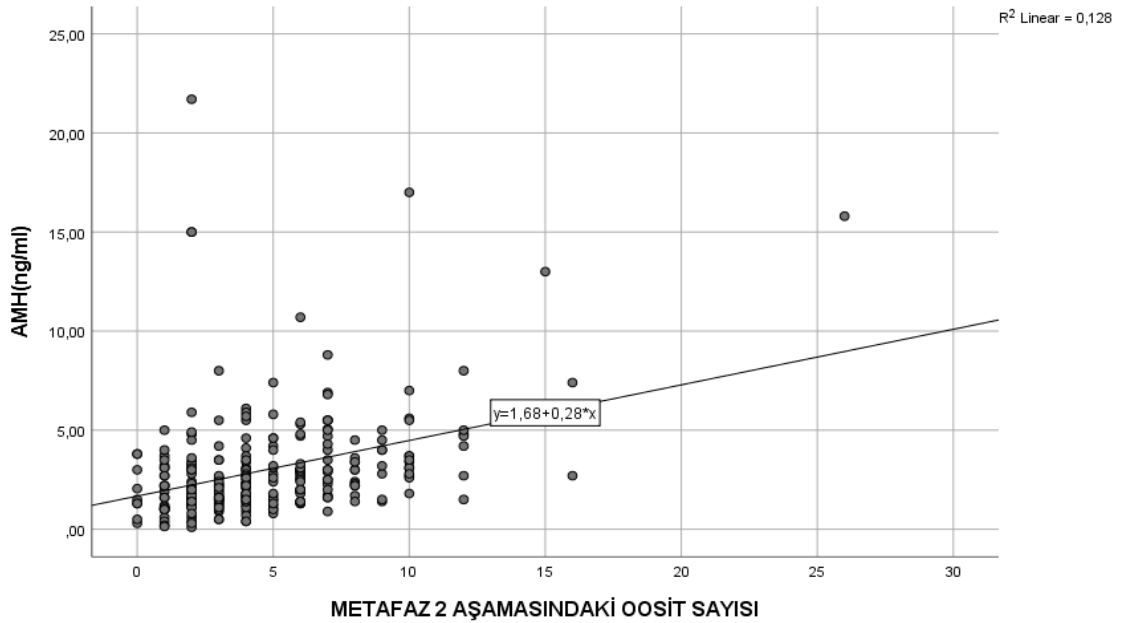
Grafik 8. Basal FSH ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların AMH düzeyi ile toplanan oosit sayısı ($r:0,335$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 9).



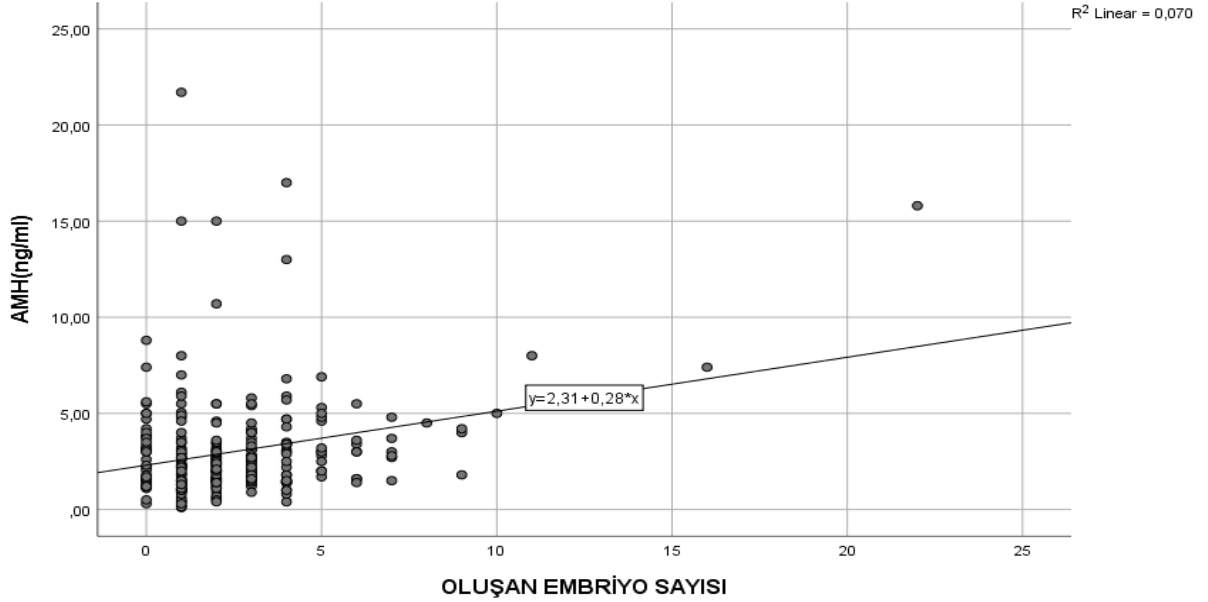
Grafik 9. AMH ile toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların AMH düzeyi ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ($r:0,313$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 10).



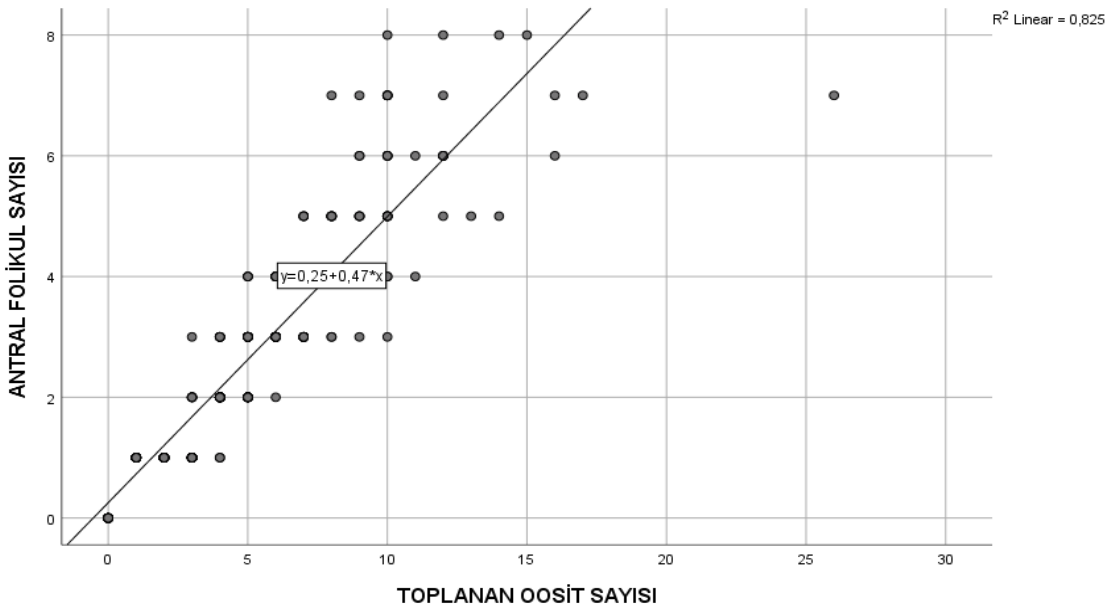
Grafik 10. AMH ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların AMH düzeyi ile oluşan embriyo sayısı ($r:0,141$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13).Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 11).



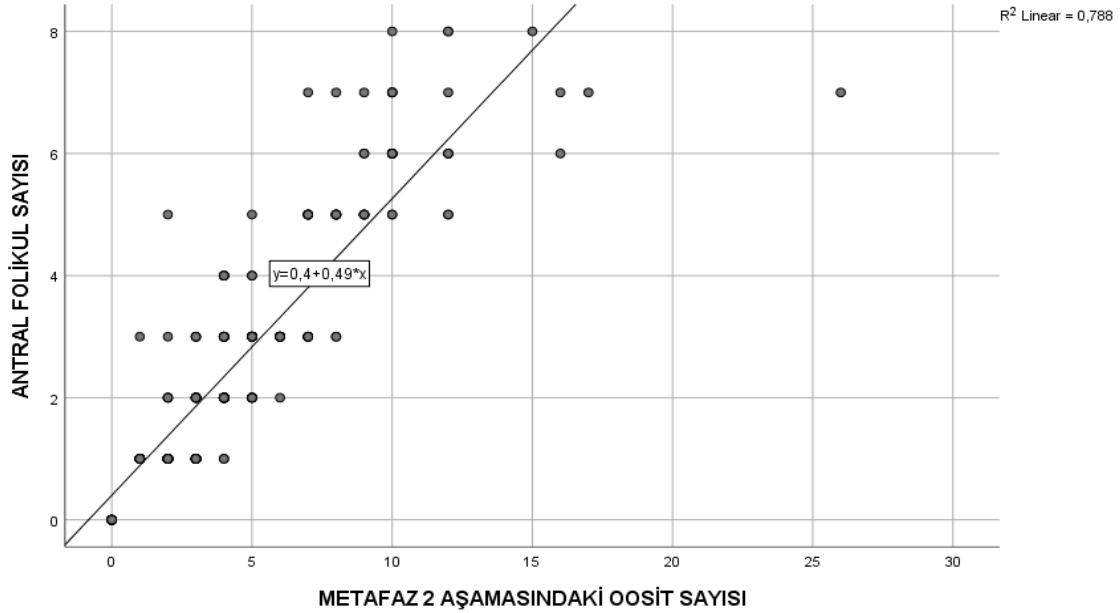
Grafik 11. AMH ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların AFC sayısı ile toplanan oosit sayısı ($r:0,951$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13).Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 12).



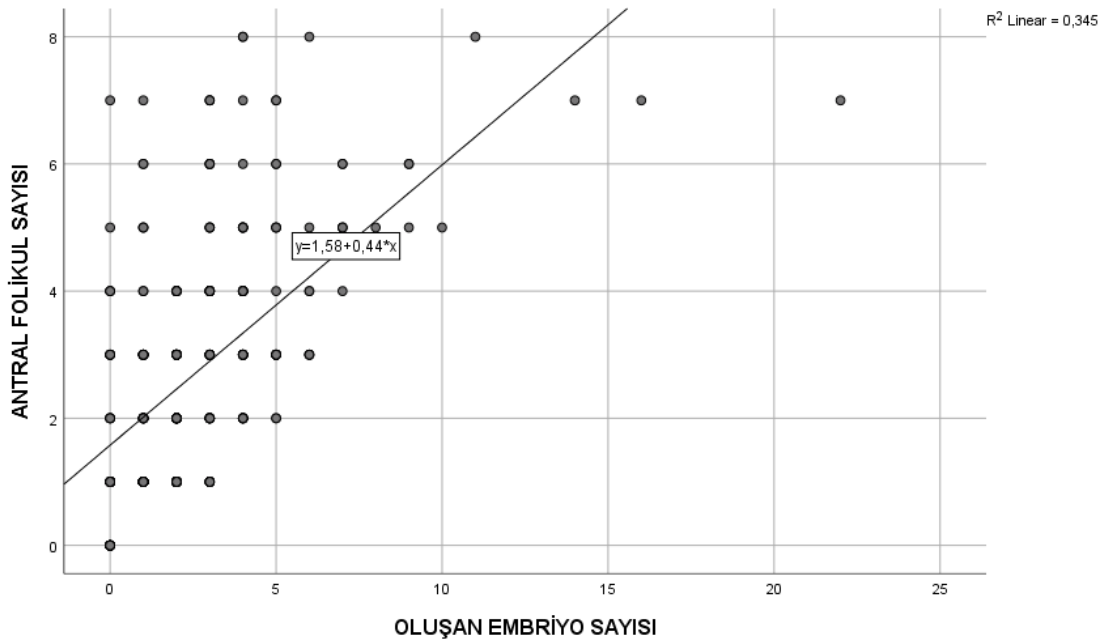
Grafik 12. AFC ile oluşan toplanan oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların AFC sayısı ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ($r:0,917$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 13).



Grafik 13. AFC ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların AFC sayısı ile oluşan embriyo sayısı ($r:0,609$, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13). Korelasyon ilişkisi gösterildi(Grafik 14).



Grafik 14. AFC ile oluşan embriyo sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Olguların LH, E2, TSH, T4 ve prolaktin düzeyi ile toplanan oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon ilişkisi saptanmadı($p>0,05$). Olguların FSH/LH oranı ile toplanan oosit sayısı ($r: -0,183$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13).

Olguların LH, E2, TSH, T4 ve prolaktin düzeyi ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon ilişkisi saptanmadı($p>0,05$). Olguların FSH/LH oranı ile metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ($r: -0,172$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı(Tablo 13).

Olguların LH, E2, TSH, T4 ve prolaktin düzeyi ile oluşan embriyo sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon ilişkisi saptanmadı($p>0,05$). Olguların FSH/LH oranı ile oluşan embriyo sayısı ($r: -0,191$, $p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeyde negatif yönde korelasyon ilişkisi saptandı.(Tablo 13)

Tablo 14. Grupların laboratuvar bulgularının ve AFC' nin gebelik durumuna etkisi

	Beta-HCG		p
	+	-	
FSH (mIU/mL)	7,7 $\pm$ 2,2 7,9(3,4-15,0)	7,6 $\pm$ 4,3 6,9(3,1-47,3)	0,157
LH (mIU/ml)	5,0 $\pm$ 2,9 4,4(1,0-20,3)	5,3 $\pm$ 3,4 4,6(1,1-34,6)	0,352
FSH/LH (n)	1,9 $\pm$ 0,9 1,8(0,3-6,5)	1,7 $\pm$ 1,0 1,5(0,08-7,6)	0,127
E2 (pg / ml)	34,2 $\pm$ 13,9 32,6(11,7-76,0)	43,8 $\pm$ 28,0 38,8(15,5-272)	0,030**
AMH (ng/ml)	3,2 $\pm$ 2,06 2,5(1,2-10,8)	3,4 $\pm$ 3,06 2,7(1,2-21,7)	0,954
TSH (mU/ml)	1,7 $\pm$ 1,1 1,5(0,3-6,0)	1,7 $\pm$ 1,2 1,5(0,7-11,8)	0,920
T4(ng/dL)	0,8 $\pm$ 0,1 0,8(0,2-1,7)	0,7 $\pm$ 0,1 0,8(0,5-1,4)	0,508
Prolaktin(μ g/L)	11,4 $\pm$ 3,9 10,8(4,1-22,1)	11,9 $\pm$ 8,2 10,4(0,6-91,0)	0,344
AFC (Antral folikül sayısı)	2,9 $\pm$ 1,5 3(1-7)	2,6 $\pm$ 1,9 2(0-8)	0,049**

Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir

Tablo 14. Grupların laboratuvar bulgularının ve AFC' nin gebelik durumuna etkisi

FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, E2: östradiol, AMH: Antimüllerian hormon, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4: Tiroksin, AFC: Antral folikül sayısı

Olguların FSH, LH, FSH/LH, AMH, TSH, T4 ve prolaktin düzeyi ile beta hcg pozitifliği oluşan ve oluşmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 14). FSH düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $7,7\pm2,2$ (mIU/mL), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $7,6\pm4,3$ (IU/L) idi. LH düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $5,0\pm2,9$ (mIU/mL), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $5,3\pm3,4$ (mIU/mL) idi. FSH/LH düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $1,9\pm0,9$, beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $1,7\pm1,0$ idi. AMH düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $3,2\pm2,06$ (ng/ml), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $3,4\pm3,06$ (ng/ml) idi. TSH düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $1,7\pm1,1$ (mU/ml), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $1,7\pm1,2$ (mU/ml) idi. T4 düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $0,8\pm0,1$ (ng/dl), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $0,7\pm0,1$ (ng/dl) idi. Prolaktin düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $11,4\pm3,9$ (μ g/L), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $11,9\pm8,2$ (μ g/L) idi.

Olguların E2 düzeyi ile beta hcg pozitifliği oluşan ve oluşmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı($p<0,05$)(Tablo 14). E2 düzeyi beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $34,2\pm13,9$ (pg/ml), beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $43,8\pm28,0$ (pg/ml) idi. Olguların antral folikül sayısı ile beta hcg pozitifliği oluşan ve oluşmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı($p<0,05$)(Tablo 13). Antral folikül sayısı beta hcg pozitifliği olan grupta ortalama $2,9\pm1,5$ beta hcg pozitifliği oluşmayan grupta ortalama $2,6\pm1,9$ idi.

Tablo 15. Uygulanan tedavi protokolünün gebelik durumuna etkisi

	BETA HCG				
	+		-		
Tedavi protokolü n(%)	CANLI GEBELİK	ABORTUS	GEBELİK OLUŞMADI	OHSS	P
GnRH Agonist	22(%24)	1(%1)	69%73	2(%2)	0,841
GnRH Antagonist	34(%21)	1(%1)	124%76	4(%2)	
DET	2(%20)	0(%0)	8%79	1(%1)	
GnRH: Gonadotropin, DET: Dondurulmuş embriyo transferi, OHSS: ovaryan hiperstimülasyon sendromu					

GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan olguların beta hcg pozitifliği ve negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 15). GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan olgulardan beta hcg pozitifliği olan klinik olarak canlı gebelik gelişen olgu sayısı 22 olup olguların % 24'üne karşılık gelmekte idi. GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg pozitifliği olan ve klinik olarak abortus gelişen olgu sayısı 1 olup olguların % 1'ine karşılık gelmekte idi. GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg negatifliği olan ve klinik olarak gebelik oluşmayan olgu sayısı 69 olup olguların % 73'üne karşılık gelmekte idi. GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg negatifliği olan ve klinik olarak ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişen olgu sayısı 2 olup olguların % 2'sine karşılık gelmekte idi. GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan olguların beta hcg pozitifliği ve negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 15). GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan olgulardan beta hcg pozitifliği olan klinik olarak canlı gebelik gelişen olgu sayısı 34 olup olguların % 21'ine karşılık gelmekte idi. GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg pozitifliği olan ve klinik olarak abortus gelişen olgu sayısı 1 olup olguların % 1'ine karşılık gelmekte idi. GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg negatifliği olan ve klinik olarak gebelik oluşmayan olgu sayısı 124 olup olguların %76'sına karşılık gelmekte idi. GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg negatifliği olan ve klinik olarak ovaryan hiperstimülasyon sendromu gelişen olgu sayısı 4 olup olguların % 2'sine karşılık gelmekte idi.

Dondurulmuş embriyo transferi uygulanan olguların beta hcg pozitifliği ve negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo

15). Dondurulmuş embriyo transferi uygulanan olgulardan beta hcg pozitifliği olan klinik olarak canlı gebelik gelişen olgu sayısı 2 olup olguların % 20'sine karşılık gelmekte idi. Dondurulmuş embriyo transferi uygulanan beta hcg pozitifliği olan ve klinik olarak abortus gelişen olgu sayısı 0 olup olguların % 0'ına karşılık gelmekte idi. Dondurulmuş embriyo transferi uygulanan beta hcg negatifliği olan ve klinik olarak gebelik oluşmayan olgu sayısı 8 olup olguların % 79'una karşılık gelmekte idi. Antagonist tedavi protokolü uygulanan beta hcg negatifliği olan ve klinik olarak ovaryan hiperstimulasyon sendromu gelişen olgu sayısı 1 olup olguların %1'ine karşılık gelmekte idi.

Tablo 16. Uygulanan tedavi protokolünün oosit aşaması ve embriyo sayısına etkisi

	GnRH Agonist	GnRH Antagonist	P
TOPLANAN OOSİT SAYISI	5(0-17)	4(0-16)	0,197
METAFAZ II OOSİT SAYISI	4(0-17)	4(0-16)	0,414
OLUŞAN EMBRİYO SAYISI	2(0-14)	2(0-9)	0,527

GnRH agonist tedavi protokolü ve antagonist tedavi protokolü uygulanan olguların toplanan oosit sayısı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 16). GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan olguların medyan değeri 5, antagonist tedavi protokolü uygulanan hastaların medyan değeri 4 idi. GnRH agonist tedavi protokolü ve antagonist tedavi protokolü uygulanan olguların metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 16) GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan olguların medyan değeri 4, antagonist tedavi protokolü uygulanan hastaların medyan değeri 4 idi. GnRH agonist tedavi protokolü ve GnRH antagonist tedavi protokolü uygulanan oluşan embriyo sayısı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 16) GnRH agonist tedavi protokolü uygulanan olguların medyan değeri 2, antagonist tedavi protokolü uygulanan hastaların medyan değeri 2 idi.

5.TARTIŞMA

Korunmasız, düzenli cinsel ilişkiye rağmen klinik gebelik oluşmaması durumu infertilite olarak tanımlanmaktadır.⁵⁸ Dünya genelinde 186 milyondan fazla kişinin infertil olduğu düşünülmektedir.⁵ Açıklanamayan infertilite bir dışlama tanısı olarak literatürde kendine yer bulmaktadır.⁵⁹ 2021 yılında S. Carson ve ark. yaptığı çalışmada infertil çiftlerin yaklaşık yüzde 85' inin erkek faktörü, kadın faktörü veya her ikisine birden sahip olduğu kalan yüzde 15'lik hasta grubunun ise açıklanamayan infertilite tanısına sahip olduğunu göstermiştir.⁶⁰ Açıklanamayan infertilite etyolojisinde çevresel, hormonal, anatomik, histolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.⁶¹

Normal popülasyonda ve infertil hasta grubunda anne yaşı ile doğurganlık arasında negatif korelasyon ilişkisi bulunmaktadır.^{62,63} Bunun nedeni ile olarak yaşla birlikte oosit sayısının azalması, mitokondriyal aktivitenin bozulması, embriyo kalitesinin düşmesi ve kromozomal anomalilerinin artmasını sayabiliriz.⁶⁴ A. Maheshwari ve ark. yaptığı bir gözlemsel çalışmada anne yaşının artışı ile açıklanamayan infertilite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Özellikle 35 yaşından sonra açıklanamayan infertilite tanısı alanların sayısı neredeyse iki kat artmaktadır.⁶⁵ Yaş ile açıklanamayan infertilite arasındaki ilişki değerlendirilirken 2024 yılında Giulia Mattei ve ark. yaptığı çalışmada yaşa bağlı infertilitenin doğrulanmış tanı testleri olmadığı için bu tanıyı ayrı bir kategoride değerlendirmektense açıklanamayan infertilitenin bir nedeni olarak değerlendirmenin daha doğru bir tanım olacağı kanısına varmıştır.⁶⁶ Aynı zamanda yaş artışı ile açıklanamayan infertilite tanılı hastalarla, herhangi bir nedene bağlı infertilite tanılı hastalar ile arasında IVF tedavi başarısının anlamlı şekilde düştüğü dikkati çekmiştir.⁶⁶ S. Chua ve ark. 2020 yılında yaptığı meta analiz çalışmasında ise 35 yaşından sonraki herhangi bir nedene bağlı infertilite hasta grubu ile açıklanamayan infertilite tanılı hasta grubu karşılaştırıldığında açıklanamayan infertilite hasta grubunda doğal gebe kalma oranları daha yüksek saptanmıştır.⁹ Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak anne yaşı arttıkça oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı ve doğurganlığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. E. Somigliana ve ark. yaptığı çalışmada 35 yaşından sonra açıklanamayan infertilite tanısı konulan hastalarda yanlış pozitif tanı alma

oranının arttığı gösterilmiştir. Yaş ile açıklanamayan infertilite arasındaki ilişkinin daha net anlaşılabilmesi ve tedavi modellerinin geliştirilebilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.⁶⁷

2021 yılında yapılmış bir çalışmada yüksek vücut kitle indeksi, infertiliteyle ilişkilendirilmiştir.⁶⁸ N. Sermondade ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında IVF uygulanan obez hastalar normal popülasyona göre doğurganlık oranlarının düştüğü gözlemlenmiştir.⁶⁹ C. Siristatidis ve ark. yaptığı çalışmada düşük vücut kitle indeksi açıklanamayan infertilite tanılı hasta grubunda , erkek faktör tanılı hasta grubuna kıyasla yüksek doğurganlıkla ilişkili bulunmuştur.³ Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak vücut kitle indeksi arttıkça oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı ve doğurganlığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü.

2024 yılında yapılmış bir çalışmada düşük FSH düzeyi açıklanamayan infertilite tanılı IVF tedavisi yapılan hastalarda toplanan oosit sayısı ve yüksek doğurganlıkla ilişkili bulunmuştur.⁷⁰ 2022 yılında Jose Buratini ve ark. yaptığı çalışmada yüksek FSH düzeyinin oosit üzerinde oksidatif stresi arttıracak ve mitokondriyal aktiviteyi azaltacağından dolayı kötü IVF yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.⁷¹ Bizim çalışmamızda yüksek FSH düzeyi ile toplanan oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı ve oluşan embriyo sayısının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür. FSH düzeyinin gebelik sonuçlarına etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde yüksek FSH düzeyi infertilite tanılı hastalarda kötü doğurganlık oranları ile ilişkili olarak gösterilse de, bizim çalışmamızda açıklanamayan infertilite tanılı hasta grubu ile çalışmamız bu farklılığa yol açmış olabilir. 2020 yılında C. Siristatidis ve ark. yaptığı çalışmada açıklanamayan infertilite ve diğer infertilite nedenleri karşılaştırıldığında, yüksek FSH düzeyi açıklanamayan infertilite hasta grubunda erkek faktörüne kıyasla daha iyi doğurganlık sonuçları verirken, PCO ilişkili infertiliteyle kıyaslandığında daha kötü gebelik sonuçları vermiştir. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.³

Yapılan bir çalışmada lüteinizan hormon seviyesinin infertilite ile anlamlı düzeyde ilişkisinin bulunmadığını göstermiştir.⁷² LH düzeyi ile açıklanamayan infertilite arasındaki ilişkiyi araştıran 2022 yılındaki çalışma da gebelik sonuçları üzerine anlamlı

fark saptanmamıştır.⁷³ Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak lüteinizan hormon seviyesi ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı ve gebelik sonuçları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. 2021 yılında yapılmış bir hayvan çalışmasında lüteinizan hormon üretiminin bozulması infertiliteyle ilişkili olarak gösterilse de çalışma bunu GnRH-LH eksenindeki bozulmadan kaynaklandığını düşünmektedir.⁷⁴

E. Shaeer ve ark. yaptığı çalışmada FSH/LH oranının ile IVF tedavi sonuçları üzerine etkisi araştırılmış ve doğurganlığa etkisinde anlamlı fark saptanmamıştır.⁷⁵ 2023 yılında S. Zhao ve ark. yüksek FSH/LH oranını zayıf over yanıtı ile ilişkilendirmiştir.⁷⁶ Bizim çalışmamızda FSH/LH oranı ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Gebelik sonuçları ile arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. PCOS' lu hastalarda FSH/LH oranının gebelik sonuçlarına etkisi bilinmektedir.^{77,78} Tıpkı PCOS' lu hastalarda olduğu gibi açıklanmayan infertilite hasta grubunda da FSH/LH oranının özellikle oosit aşamasına etkisinin araştırılması için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

2020 yılında R. Rehman ve ark. serum E2 düzeyinin açıklanamayan infertilite tanısıyla IVF yapılan hastalarda etkisini incelediği çalışmada yüksek E2 düzeyi anlamlı endometrial kalınlık ve klinik gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. A. Samsami ve ark. estradiol seviyelerinin toplanan oosit sayısı ve metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısında anlamlı fark bulmamıştır.⁷⁹ Bu da akla estradiol seviyesinin oosit ve embriyo aşamasından ziyade pre-implantasyon, implantasyon aşamasında yaptığı etkilere yoğunlaşmanın daha faydalı olacağı düşüncesini akla getirmektedir. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum estradiol seviyesi ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmazken, klinik gebelik sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı.

2023 yılında Masoome Jabarpour ve ark. infertil hastalarda yüksek AMH değerlerini başarılı IVF sonuçları ile ilişkilendirmiştir.⁸⁰ 2022 yılında M. Cedars ve ark. yaptığı çalışmada AMH 'ın oosit rezervini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği ancak oosit kalitesi ve gebelik sonuçları üstüne etkisinin

bulunmadığını göstermişlerdir.⁸¹ Biz de çalışmamızda AMH seviyesi ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı. Klinik gebelik sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Xiuliang Dai ve ark. da 2020 yılında AMH' ın oosit sayısında anlamlı olduğu ancak oosit kalitesi ve gebelik sonuçlarına etkisinin sınırlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁸² Zohreh Heidary ve ark. 2024 yılında IVF-ICS/ET uygulanan hastalarda yüksek AMH' ı yüksek oosit sayısı ile ilişkilendirmişlerdir.⁸³

K. Poppe ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmada tiroid bozukluklarının embriyo kalitesi ve gebelik oranlarını etkilediğini göstermişlerdir.⁸⁴ Tahereh Orouji Jokar ve ark. yaptığı çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan hastalar diğer hasta gruplarına göre normal aralıkta ancak daha yüksek TSH düzeyleri ilişkilendirilmiştir.⁸⁵ 2024 yılında Galbiati F ve ark. normal aralıkta yüksek TSH düzeylerine levotiroksin tedavisinin başlanmasının açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda gebelik oranlarını arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁸⁶ Yine 2024 yılında Mahdiehsadat Jalili ve ark. yaptığı çalışmada normal TSH ve T4 düzeylerine sahip açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda tiroid tedavisinin gebelik sonuçları üzerine olumlu etki yapacağını ileri sürmüşlerdir.⁸⁷ Bizim çalışmamızda serum TSH ve T4 seviyesi ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Literatürdeki son çalışmalar açıklanamayan infertilite hasta grubunda kendi içinde normal aralıktaki TSH ve T4 düzeyindeki farklılıkların klinik gebelik oranları üstüne etkisinin olmadığını göstermiştir. Ancak diğer infertilite hasta grupları ile karşılaştırıldığında normal aralıktaki TSH ve T4 düzeylerine sahip açıklanamayan infertilite hastalarına tiroid tedavisi başlamanın klinik gebelik sonuçları üzerine olumlu etki yapacağını düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Jigar Shaherawala ve ark. 2023 yılında yaptığı çalışmada hiperprolaktinemi ile infertilite arasındaki ilişkiyi göstermiştir.⁸⁸ M. Subramanian ve ark. açıklanamayan infertilite hasta grubunda adet döngüsünün ortasında normal hasta grubunda görülen prolaktin seviye artışının görülmediğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bunun sadece küçük hormonal farklılıklar olduğunu gebelik sonuçlarına herhangi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Tahereh Orouji Jokar ve ark. prolaktin düzeyi açısından açıklanamayan infertilite hasta grubu ile diğer infertilite grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark

saptamadı.⁸⁹ Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum 3.gün prolaktin seviyesi ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Dr. Vedavathy Nayak ve ark. IVF uygulanan açıklanamayan infertilite hastalarında antral folikül sayısı ile oosit yanıtı arasında anlamlı korelasyon ilişkisi saptamıştır.⁹⁰ Jyothi Gunda ve ark. açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda AFC' nin bir over rezerv belirteci olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür.⁹⁰ B. Yücel ve ark. yaptığı çalışmada AFC' nin açıklanamayan infertilite hasta grubunda diğer infertilite hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğunu göstermiştir.⁹¹ M. Erdem ve ark. yaptığı çalışmada açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda antral folikül sayısı ile oosit sayısı, oosit yanıtı ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı düzeyde fark saptamıştır.⁹² M. Rosen ve ark. yaptığı çalışmada açıklanamayan infertilite hasta grubunda normal popülasyona göre antral folikül sayısında anlamlı düzeyde fark saptamıştır.⁹³ Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak AFC ile oosit sayısı, metafaz 2 aşamasındaki oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı, gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı.

2023 yılında Chenhong Liu ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında infertil hastalarda GnRH agonist ve antagonist tedavi protokolü uygulanmasını benzer gebelik sonuçlarına sahip olduğunu gösterdi.⁹⁴ K. Sengoku ve ark. açıklanamayan infertilite hasta grubunda GnRH agonist veya antagonist tedavi protokolü uygulaması arasında anlamlı fark saptamadı.⁹⁵ K. Zikopoulos ve ark. da açıklanamayan infertilite hastalarında GnRH agonist ve ya antagonist tedavi protokolü uygulaması arasında anlamlı fark saptamadı.⁹⁶ Yuhua Shi ve ark. yaptığı çalışmada dondurulmuş veya taze embriyo transferi yapmanın gebelik sonuçları üzerinde anlamlı fark saptamadı.⁹⁷ M. Roque ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında dondurulmuş embriyo transferi yapmanın taze embriyo transferi yapmayla benzer gebelik sonuçlarına sahip olduğunu gösterdi.⁹⁸ Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak GnRH agonist tedavi protokolü, GnRH antagonist tedavi protokolü veya dondurulmuş embriyo transferi yapma ile gebelik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

6.SONUÇLAR

1. Normal popülasyonda ve infertil hasta grubunda yaş ile ovaryan yanıt ve gebelik sonuçları arasında negatif korelasyon ilişkisi bilinmektedir. Açıklanamayan infertilite hasta grubunda ise yaşın klinik sonuçlara etkisini incelerken bunun yaşa bağlı infertilite olarak ayrı mı değerlendirilmesi gerektiği, yoksa açıklanamayan infertilite etyolojisi içerisinde mi değerlendirilmesi gerektiği hala tartışmalı bir konudur.

2. Yüksek vücut kitle indeksi açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda kötü ovaryan yanıt ve gebelik sonuçları ile ilişkilidir.

3. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda düşük FSH yüksek ovaryan yanıt ile ilişkilidir.

4. Serum basal E2 seviyesi açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda ovaryan yanıt ile ilişkisizken gebelik oranları ile ilişkilidir. Preimplantasyon, implantasyon aşamalarına ait daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. AMH over rezerv belirteci olarak yerini korumaktadır. Açıklanamayan infertilite hastalarda ovaryan yanıt ile ilişkilidir ancak oosit kalitesi ve gebelik sonuçları ile ilişkili değildir.

6. Açıklanamayan infertilite tanılı hastalarda antral folikül sayısı ile ovaryan yanıt ve gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki vardır.

7. Açıklanamayan infertilite dışlama tanısı olarak günümüzde kullanılmaktadır. Teknolojinin gelişmesi ve bu konuda randomize kontrollü çalışmaların artmasıyla bu konudaki tartışmalı ve aydınlanmamış konulara ışık tutacağına inanıyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. **Breitkopf DM, Hill M.** Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstetrics and Gynecology*. **2019**;133:1294–5.
2. **Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, Eijkemans MJC, Bossuyt PMM, Mochtar MH, et al.** Interventions for unexplained infertility: A systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. *John Wiley and Sons Ltd*; **2019**;9
3. **Siristatidis C, Pouliakis A, Sergentanis TN.** Special characteristics, reproductive, and clinical profile of women with unexplained infertility versus other causes of infertility: a comparative study. *J Assist Reprod Genet*. **2020**;37:1923–30.
4. **Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF.** Sexually transmitted diseases and infertility. Vol. 216, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; **2017**;216:1–9.
5. **Vander Borgh M, Wyns C.** Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. Elsevier Inc.; **2018**;62:2–10.
6. **Konishi S, Kariya F, Hamasaki K, Takayasu L, Ohtsuki H.** Fecundability and sterility by age. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. **2021**;18:1–5
7. **BIGGERS JD.** Fecundability. *Ann N Y Acad Sci*. **1988**;541:706–14.
8. **Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L.** Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; **2018**.
9. **Chua SJ, Danhof NA, Mochtar MH, van Wely M, McLernon DJ, Custers I, et al.** Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction*. Oxford University Press. **2020**;35:1808–20.
10. **Yadav M, Vijaya Kumari K.** A Case Report On Secondary Infertility. *International Ayurvedic Medical Journal*. **2024**;8:378–80.
11. **Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S.** Definition and causes of infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd. **2001**;2:173–85.
12. **Sang Q, Ray PF, Wang L.** Understanding the genetics of human infertility. *Science. American Association for the Advancement of Science*. **2023**;380:158–63.

13. **Yatsenko SA, Rajkovic A.** Genetics of human female infertility. *Biology of Reproduction. Oxford University Press.* **2019**;101:549–66.
14. **Matzuk MM, Lamb DJ.** The biology of infertility: Research advances and clinical challenges. *Nature Medicine.* **2008**;14:1197–213.
15. **Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al.** Male infertility. *The Lancet. Lancet Publishing Group.* **2021**;397:319–33.
16. **Wu X, Zhou L, Shi J, Cheng CY, Sun F.** Multiomics analysis of male infertility. *Biol Reprod.* **2022**;107:118–34.
17. **O’Flynn O’Brien KL, Varghese AC, Agarwal A.** The genetic causes of male factor infertility: A review. *Fertil Steril.* **2010**;93:1–12.
18. **KADEN R.** Importance of Anamnesis in the Evaluation of Infertile Patients. *Andrologia.* **1977**;9:247–9.
19. **ACOG Committee Opinion.** Infertility Workup for the Women’s Health Specialist:, Number 781. *Obstetrics and Gynecology.* **2019**;133:377–84.
20. **Ferlin A, Foresta C.** Infertility: Practical clinical issues for routine investigation of the male partner. *J Clin Med.* **2020**;9.
21. **Caraballo MK, Giroski AM, Sharma R, Agarwal A.** Semen Analysis. In: Male Infertility in Reproductive Medicine. *CRC Press;* **2019**;10:19–27.
22. **McLachlan RI, Baker HWG, Clarke GN, Harrison KL, Matson PL, Holden CA, et al.** Semen analysis: Its place in modern reproductive medical practice. *Pathology.* **2003**;35:25–33.
23. **Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S.** The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* **2011**;124:229–36.
24. **Ulloa A, Midgley A, Beitins I, Padmanabhan V.** Follicle-Stimulating Isohormones: Characterization and Physiological Relevance. *Endocr Rev.* **1995**;16:765–87.
25. **Ulloa-Aguirre A, Zariñán T, Jardón-Valadez E, Gutiérrez-Sagal R, Dias JA.** Structure-Function Relationships of the Follicle-Stimulating Hormone Receptor. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A.;* **2018**.

26. **Das N, Kumar TR.** Molecular regulation of follicle-stimulating hormone synthesis, secretion and action. *Journal of Molecular Endocrinology. BioScientifica Ltd.* **2018**;60:131–55.
27. **Asso D.** The Real Menstrual Cycle. *British Journal of Psychiatry.* **1984**;145:559–559.
28. **Hawkins SM, Matzuk MM.** The menstrual cycle: Basic biology. In: Annals of the New York Academy of Sciences. *Blackwell Publishing Inc.*; **2008**;10–8.
29. **Bull JR, Rowland SP, Scherwitzl EB, Scherwitzl R, Danielsson KG, Harper J.** Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles. *NPJ Digit Med.* **2019**;2.
30. **Schmalenberger KM, Tauseef HA, Barone JC, Owens SA, Lieberman L, Jarczok MN, et al.** How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations. Vol. 123, *Psychoneuroendocrinology. Elsevier Ltd*; **2021**.
31. **Reed BG, Carr BR.** The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. *Endotext.* **2000**.
32. **Bullivant SB, Sellergren SA, Stern K, Spencer NA, Jacob S, Mennella JA, et al.** Women's sexual experience during the menstrual cycle: Identification of the sexual phase by noninvasive measurement of luteinizing hormone. Vol. 41, *Journal of Sex Research. Society for the Scientific Study of Sex Inc.* **2004**;41:82–93.
33. **Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R.** Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT® analyzer. *Clin Chem Lab Med.* **2006**;44:883–7.
34. **Roos J, Johnson S, Weddell S, Godehardt E, Schiffner J, Freundl G, et al.** Monitoring the menstrual cycle: Comparison of urinary and serum reproductive hormones referenced to true ovulation. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* **2015**;20:438–50.
35. **Robker RL, Hennebold JD, Russell DL.** Coordination of ovulation and oocyte maturation: A good egg at the right time. *Endocrinology. Oxford University Press.* **2018**;159:3209–18.
36. **Reynolds TA, Makhanova A, Marcinkowska UM, Jasienska G, McNulty JK, Eckel LA, et al.** Progesterone and women's anxiety across the menstrual cycle. *Horm Behav.* **2018**;102:34–40.
37. **Levy C, Robel P, Gautray JP, De Brux J, Verma U, Descomps B, et al.** Estradiol and progesterone receptors in human endometrium: Normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* **1980**;136:646–51.

38. **Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, et al.** Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; **2021**.
39. **Bao AM, Liu RY, van Someren EJW, Hofman MA, Cao YX, Zhou JN.** Diurnal rhythm of free estradiol during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol*. **2003**;148:227–32.
40. **Mylonas I, Jeschke U, Wiest I, Hoeing A, Vogl J, Shabani N, et al.** Inhibin/activin subunits alpha, beta-A and beta-B are differentially expressed in normal human endometrium throughout the menstrual cycle. *Histochem Cell Biol*. **2000**;122:461–71.
41. **Fairley DH, Taylor A.** Anovulation. *BMJ*. **2003**;327:546.
42. **Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, Munro MG.** A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. *Human Reproduction Update*. Oxford University Press; **2024**;30:355–82.
43. **Tal R, Seifer DB.** Ovarian reserve testing: a user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc. **2017**;217:129–40.
44. **Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al.** Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. **2020**;114:1151–7.
45. **Jirge PR.** Ovarian reserve tests. *Journal of Human Reproductive Sciences*. **2011**;4:108–13.
46. **Moolhuijsen LME, Visser JA.** Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. Vol. 105, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; **2020**.
47. **Cedars MI.** Evaluation of Female Fertility - AMH and Ovarian Reserve Testing. Vol. 107, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society. **2022**;107:1510–9.
48. **Dishuck CF, Perchik JD, Porter KK, Gunn DD.** Advanced Imaging in Female Infertility. Vol. 20, *Current Urology Reports*. Springer; **2019**.
49. **Toufig H, Benameur T, Twfieg ME, Omer H, El-Musharaf T.** Evaluation of hysterosalpingographic findings among patients presenting with infertility. *Saudi J Biol Sci*. **2020**;27:2876–82.

50. **Bosteels J, Van Herendaal B, Weyers S, D'Hooghe T.** The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. Vol. 13, *Human Reproduction Update*. **2007**. p. 477–85.
51. **Woodward PJ, Wagner BJ, Farley TE.** MR imaging in the evaluation of female infertility. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* **1993**;13:293–310.
52. **Mol BW, Hart RJ.** Unexplained Infertility. Vol. 38, *Seminars in Reproductive Medicine*. *Thieme Medical Publishers, Inc.* **2020**;38:1–2.
53. **Abdallah KS, Hunt S, Abdullah SA, Mol BWJ, Youssef MA.** How and Why to Define Unexplained Infertility? *Semin Reprod Med.* **2020**;38:55–60.
54. **Gelbaya TA, Potdar N, Jevé YB, Nardo LG.** Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv.* **2014**;69:109–15.
55. **Homburg R.** IUI is a better alternative than IVF as the first-line treatment of unexplained infertility. *Reproductive BioMedicine Online. Elsevier Ltd*; **2022**;45:1–3.
56. **Nandi A, Raja G, White D, Tarek ET.** Intrauterine insemination + controlled ovarian hyperstimulation versus in vitro fertilisation in unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.* **2022**;305:805–24.
57. **Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al.** The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human Reproduction.* **2017**;32:1786–801.
58. **Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez M del C, Ildefonso-Najarro SP, Rafael-Robles L del P, et al.** Endocrine factors associated with infertility in women: an updated review. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism. Taylor and Francis Ltd.* **2023**;18:399–417.
59. **Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Dos Santos-Ribeiro S, Gersak K, et al.** O-203 Unexplained infertility: diagnosis by exclusion. *Human Reproduction.* **2023**;38.
60. **Carson SA, Kallen AN.** Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association.* **2021**;326:65–76.

61. **Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, et al.** Evidence-based guideline: unexplained infertility. *Human Reproduction*. **2023**;38:1881–90.
62. **Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, et al.** Advanced maternal age in IVF: Still a challenge? The present and the future of its treatment. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. *Frontiers Media S.A.*; **2019**.
63. **Crawford NM, Steiner AZ.** Age-related infertility. Vol. 42, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. *W.B. Saunders*. **2015**;42:15–25.
64. **Cimadomo D, Rienzi L.** Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2018**;9.
65. **Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S.** Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human Reproduction*. **2008**;23:538–42.
66. **Mattei G, Reschini M, Li Piani L, Fornelli G, Vigano P, Muzii L, et al.** Unexplained infertility and age-related infertility: Indistinguishable diagnostic entities but different IVF prognosis. *Human Reproduction*. **2024**;39:1996–2002.
67. **Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, Filippi F, Pagliardini L, Vigano P, et al.** Age-related infertility and unexplained infertility: An intricate clinical dilemma. *Human Reproduction*. *Oxford University Press*. **2016**;31:1390–6.
68. **Hernández Á, Rogne T, Skåra KH, Håberg SE, Page CM, Fraser A, et al.** Body mass index and subfertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. **2021**.
69. **Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al.** Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. *Oxford University Press*. **2019**;25:439–51.
70. **Ozturk AC, Dilbaz B, Ozelci R, Dilbaz S.** Prestimulation parameters predicting the pregnancy outcomes after IVF-ET in patients with unexplained infertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. **2024**;28:3912–21.
71. **Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, La Marca A, Carone D, Mignini Renzini M, et al.** The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: From fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Hum Reprod Update*. **2022**;28:232–54.

72. **Khansaa A, Raid M, Saher A.** Evaluation of Hormones and Trace Elements in Women with Unexplained Infertility. *University of Thi-Qar Journal of Medicine*. **2019**;
73. **Abdulslam Abdullah A, Ahmed M, Oladokun A, Ibrahim NA, Adam SN.** Serum leptin level in Sudanese women with unexplained infertility and its relationship with some reproductive hormones. *World J Biol Chem*. **2022**;13:83–94.
74. **Li X, Zhou L, Peng G, Liao M, Zhang L, Hu H, et al.** Pituitary P62 deficiency leads to female infertility by impairing luteinizing hormone production. *Exp Mol Med*. **2021**;53:1238–49.
75. **Shaeer E, Maged AM, Shaheen D, Gomaa H.** FSH/LH Ratio as a Predictor of the IVF Outcome in Young Women. *Open J Obstet Gynecol*. **2018**;08:817–25.
76. **Zhao S, Xu H, Wu X, Xia L, Li J, Zhang D, et al.** The serum follicle stimulating hormone-to-luteinizing hormone ratios can predict assisted reproductive technology outcomes in women undergoing gonadotropin releasing hormone antagonist protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2023**;14.
77. **Wang C, Wang A, Wang J, Cheng J, Liang C, Pan F, et al.** Effect of baseline LH/FSH ratio in PCOS on IVF-ET outcomes: a retrospective cohort study. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2024**;59:608–16.
78. **Moussa M, Shaaban A, Elfaissal Y, Kamel A, Bassiony B.** The Effect of Normalization of FSH/LH Ratio on the Response to Induction of Ovulation and Pregnancy Rate in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Evidence Based Women's Health Journal*. **2024**;14:105–9.
79. **Samsami A, Zarei A, Shahrivar S.** Effects of estradiol injection on outcome of in-vitro fertilization: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. **2016**;43:875–9.
80. **Jabarpour M, Amidi F, Rostami S, Aleyasin A, Aghahosseini M, Khodarahmian M, et al.** High Anti-Müllerian Hormone Strongly Correlates with Reproductive Outcomes in Women Undergoing Assisted Reproduction. *Clin Lab*. **2023**;69:2479–88.
81. **Cedars MI.** Evaluation of Female Fertility - AMH and Ovarian Reserve Testing. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *Endocrine Society*. **2022**;107:1510–9.
82. **Dai X, Wang Y, Yang H, Gao T, Yu C, Cao F, et al.** AMH has no role in predicting oocyte quality in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles. *Sci Rep*. **2020**;10.

83. **Heidary Z, Masoumi M, Dashtkoohi M, Sharifinejad N, Tarzjani MD, Ghaemi M, et al.** The Association of AMH Level with the Number and Quality of Oocytes in Women Undergoing IVF/ICSI: A Single-Center Study. *J Reprod Infertil.* **2024**;25:38–45.
84. **Poppe KG.** Thyroid and female infertility: More questions than answers?! *European Journal of Endocrinology. BioScientifica Ltd.* **2021**;184:123–35.
85. **Jokar TO, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK.** Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* **2018**;103:632–9.
86. **Galbiati F, Jokar TO, Howell LM, Li R, Fourman LT, Lee H, et al.** Levothyroxine for a high-normal TSH in unexplained infertility. *Clin Endocrinol (Oxf).* **2024**;100:192–8.
87. **Jalili M, Azizi R, Aflatoonian A, Ghadiri-Anari A.** The association of higher thyroid stimulating hormone levels in the normal range with unexplained infertility: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed.* **2024**;22:357–62.
88. **Shaherawala J, Mangukiya K.** Thyroid hormones and FSH, LH, and prolactin correlation in infertility in women of reproductive age. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* **2023**;13:1.
89. **Jokar TO, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK.** Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* **2018**;103:632–9.
90. **Nayak V, Prabhu S, Marimuthu Y.** A study to assess the usefulness of ovarian reserve tests in predicting ovarian response in patients with unexplained infertility. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology.* **2021**;5:107–10.
91. **Yücel B, Kelekci S, Demirel E.** Decline in ovarian reserve may be an undiagnosed reason for unexplained infertility: A cohort study. *Archives of Medical Science.* **2018**;14:527–31.
92. **Erdem M, Erdem A, Guler I, Atmaca S.** Role of antral follicle count in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination cycles in patients with unexplained subfertility. *Fertil Steril.* **2008**;90:360–6.
93. **Rosen MP, Johnstone E, Addauan-Andersen C, Cedars MI.** A lower antral follicle count is associated with infertility. *Fertil Steril.* **2011**;95.

94. **Liu C, Tian T, Lou Y, Li J, Liu P, Li R, et al.** Live birth rate of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist protocol in IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Vol. 26, Expert Reviews in Molecular Medicine. Cambridge University Press; 2024.*
95. **Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Morishita N, Ishikawa M.** Endocrinology: A randomized prospective study of gonadotrophin with or without gonadotrophin-releasing hormone agonist for treatment of unexplained infertility. *Human Reproduction. 1994;9:1043–7.*
96. **Zikopoulos K, Kaponis A, Adonakis G, Sotiriadis A, Kalantaridou S, Georgiou I, et al.** A prospective randomized study comparing gonadotropin-releasing hormone agonists or gonadotropin-releasing hormone antagonists in couples with unexplained infertility and/or mild oligozoospermia. *Fertil Steril. 2005;83:1354–62.*
97. **Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al.** Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *New England Journal of Medicine. 2018;378:126–36.*
98. **Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P.** Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: A systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update. Oxford University Press. 2019;25:2–14.*