



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

**TEK OOSİT TOPLANAN HASTALARDA
İNTRA SİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU
(ICSI) SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra BAĞCIOĞLU

Antalya, 2024



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

**TEK OOSİT TOPLANAN HASTALARDA
İNTRA SİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU
(ICSI) SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra BAĞCIOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat ÖZEKİNCİ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum değerli hocam bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU'na, tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Murat ÖZEKİNCİ'ye, eğitimim süresince büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN'a, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR'a, Prof. Dr. Selen DOĞAN'a, Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER'e ve kliniğimizden yakın zamanda ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN'a, Prof. Dr. Cem Yaşar SANHAL'a, Doç. Dr. Mahmut İlkin YERAL'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca istatistik alanında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Taylan DÖRTYOL'a,

Asistanlığım boyunca yoğun çalışma koşullarında bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm uzman hekimlerimize, asistan arkadaşlarıma ve tüm poliklinik, servis, ameliyathane ve infertilite kliniği çalışanlarına,

Ve son olarak, beni ben yapan, her koşulda tüm imkânlarıyla yanımda olan çok değerli canım aileme

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnfertilite Tanımı ve Nedenleri	4
2.1.1. Ovulatuvar Disfonksiyon	4
2.1.2. Tubal Patolojiler	5
2.1.3. Uterin Patolojiler	5
2.1.4. Azalmış Over Rezervi ve Ovaryan yetmezlik	6
2.1.5. Diğer Nedenler	7
2.1.6. Erkek Faktör	8
2.1.7. Açıklanamayan İnfertilite	9
2.2. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	9
2.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.2.2. Tanısal Testler	11
2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri	18
2.3.1. Intrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)	18
2.3.2. In Vitro Fertilizasyon (IVF)	19
2.4. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon ve Protokoller	22
2.4.1. Doğal Siklus	23
2.4.2. Klomifen Sitrat	23
2.4.3. GnRH Agonist Protokolü	24
2.4.4. GnRH Antagonist Protokolü	26
2.4.5. Medroksiprogesteron Asetat (MPA) Protokolü	28
2.5. Ovulasyon Tetiklenmesi	28
2.6. Oosit Toplanması	29
2.7. Fertilizasyon	29
2.8. Embriyo Seçimi ve Transferi	30

2.9. Luteal Faz Desteği	30
2.10. Zayıf Ovaryan Yanıtlı Hastalarda Tedavi Seçenekleri	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Verilerin Analizi	40
3.2. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	66
7. ÖZET	68
8. ABSTRACT	70
9. KAYNAKLAR	71
10. EKLER	90

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2PN: 2 Pronükleus

ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Cemiyeti

AFC: Antral Folikül Sayısı

AMH: Anti Mülleriyan Hormon

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

BMI: Vücut Kitle İndeksi

CCCT: Kломifen Sitrat Challenge Test

COC: Kümüls Ooforus Kompleks

E2: Östradiol

ET: Embriyo Transferi

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

GnRHa: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti

hCG: Human Koryonik Gonadotropin

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

HSG: Histerosalpingografi

ICMART: Uluslararası Yardımcı Üreme Teknolojilerini İzleme Komitesi

ICM: Hücre İçi Matriks

ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IVF: İn Vitro Fertilizasyon / İn Vitro Fertilization

IUI: İntra Uterin İnseminasyon

KOH: Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon

LH: Lüteinizan Hormon

MII: Metafaz 2

MPA: Medroksiprogesteron Asetat

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

OHSS: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu

OK: Oral Kontraseptif

PCOS: Polikistik Over Sendromu

POSEIDON: Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte
Number

rFSH: Rekombinant FSH

TPSS: Total Progresif Motil Sperm Sayısı

uFSH: Üriner FSH

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. DSÖ 2021 Verilerine Göre Semen Analizi Referans Değerleri	8
2.2. Erkek İnfertilitesine İlişkin Terminoloji	17
2.3. Bologna Kriterleri	32
2.4. POSEIDON Sınıflaması	33
4.1 Demografik Özellikler	41
4.2 Hastanın ve Eşinin Sigara Kullanımı	42
4.3 Gravida, Parite ve Abortus Sayıları	42
4.4 Menstruasyon Düzeni	43
4.5 Kronik Hastalık, Operasyon ve Ek Risk Faktörü Öyküsü	43
4.6 İnfertilite Etiyolojisi	44
4.7 Hastaların Bazı Laboratuvar Ölçümleri ve Tedavi Özellikleri	45
4.8 Oosit, Fertilizasyon, Embriyo, Transfer ve Gebelik Bilgileri	47
4.9 Yaş Gruplarına Göre Biyolojik Özellikler	48
4.10 Yaş Gruplarına Göre Hasta ve Eşinin Sigara Kullanımı	49
4.11 Yaş Gruplarına Göre Gravida, Parite ve Abortus Sayıları	50
4.12 Yaş Gruplarına Göre Menstruasyon Düzeni	51
4.13 Yaş Gruplarına Göre Kronik Hastalık, Operasyon ve Ek Risk Faktörü Öyküsü	51
4.14 Yaş Gruplarına Göre İnfertilite Etiyolojisi	52
4.15 Yaş Gruplarına Göre Bazı Laboratuvar Ölçümleri ve Tedavi Özellikleri	53
4.16 Yaş Gruplarına Göre Oosit, Fertilizasyon, Embriyo, Transfer ve Gebelik Bilgileri	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Ovulatuvar Disfonksiyon için FIGO Hypo-P Sınıflaması	5
2.2.	Histerosalpingografi	12



1. GİRİŞ

İnfertilite, herhangi bir kontraseptif yöntem kullanılmaksızın düzenli cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca gebelik oluşmaması olarak tanımlanan ve üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bir problemdir (1). Belirli bir over rezervi ile dünyaya gelen ve hayat boyu giderek rezervi azalan kadınlarda yaş ile birlikte infertilite sıklığı da artmakta, 35 yaş ve üzeri dört kadından birinde görülebilmektedir (2,3).

İnfertilite tedavilerinin bir parçası olarak çeşitli yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) geliştirilmiştir. Bunlardan oosit ve spermilerin laboratuvar ortamında döllenmesini içeren konvansiyonel IVF ve tek bir spermatazoonun doğrudan matur bir oosit içine enjeksiyonunu içeren ICSI yaygın kullanılan iki yöntemdir (4). Uluslararası Yardımcı Üreme Teknolojilerini İzleme Komitesi'nin (ICMART) yayınladığı son yıllık dünya raporuna göre ICSI oranı %65 civarındadır (5)

Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH), gonadotropinler ve GnRH analogları gibi hormonal enjeksiyonlar kullanılarak tek bir siklusta birden fazla folikül gelişimini uyarmayı ve neticesinde daha kısa sürede daha fazla sayıda oosit ve yüksek kalitede embriyo elde ederek eve bebek götürme oranını arttırmayı amaçlayan bir süreçtir (6). İleri yaş ve azalmış ovaryan rezerv (AOR) kontrollü ovaryan hiperstimulasyon ile amaçlanan yanıtın alınamamasına neden olabilen iki önemli durumdur. AOR stimulusyona zayıf over yanıtını ön görebilir, fakat fekundite hakkında kesin bir fikir sağlamaz. İleri yaş dışında otoimmün ya da metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar, çevresel faktörler, genetik anomaliler, endometriozis, geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi, radyoterapi ve sigara gibi etkenler de over rezervinde azalmaya neden olabilmektedir. (7). Over rezervinin tespitinde ideal bir yöntem henüz belirlenmiş olmasa da antral folikül sayısı (AFC) ve anti müllerian hormon düzeyleri (AMH) günümüzde kabul görmüş en güvenilir iki belirteçtir. Bazal FSH, bazal estradiol (E2), inhibin B, over hacmi ve kanlanması gibi çeşitli parametreler de kullanılmaya devam etmektedir (8).

Zayıf over yanıtı, tahmin ve tanı koymada yaşanan karmaşa, tedavi ve danışmanlık yönetiminde zorluk gibi YÜT uygulamalarında karşılaşılan güç problemlere yol açmaktadır (9). Bu problemlerin çözümüne ilişkin tanı karmaşasını ortadan kaldırmak ve standardizasyon sağlamak için 2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), o zamana kadar yapılmış çeşitli çalışmaları değerlendirerek bir konsensüs varmış ve Bologna Kriterleri'ni yayımlamıştır. Tanım için ise 3 kriterden en az ikisinin olması gerektiği kararlaştırılmıştır (10).

1)İleri maternal yaş (≥ 40) veya zayıf over yanıtı için risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, ovaryan cerrahi vb) varlığı,

2)Daha önce yapılan stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması,

3)Azalmış over rezerv testi varlığı (AFC $< 5-7$ ve/veya AMH < 1.2 ng/ml).

Bologna Kriterleri ile ortaya koyulan zayıf over yanıtı hastalardaki heterojenliği azaltmak ve sadece zayıf yanıt değil prognozu da ön görebilmek için 2016 yılında The Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize Oocyte Number (POSEIDON) sınıflaması geliştirilmiştir. Bu sınıflamada farklı olarak, önceden stimülasyon öyküsü olmayan, over rezervi kötü genç hastalar da sınıflamaya dahil edilmiş ve yaş sınırı 35 alınarak 4 grup oluşturulmuştur. Özellikle tahmin edilen zayıf yanıtı hastalar over rezervi düşük olan hastalardan oluşan grup 3 (< 35 yaş) ve grup 4 (≥ 35 yaş) olarak belirlenmiştir. Bologna kriterlerine göre aynı skalada görünen bu iki grup gebelik prognozu da göz önüne alınarak 35 yaş a göre ayrılmıştır. POSEIDON sınıflamasında amaç: Bologna tanımlamasına göre daha homojen gruplar elde edebilmek, kişiye özel gonadotropin dozu belirlemek ve en az bir öploid blastosist transfer edebilmek için gerekli minimum oosit sayısına göre siklus yönetimi sağlamaktır (11).

On dokuz çalışmanın dahil edildiği bir sistematik incelemede, gebelik oranlarının normal yanıt verenlerle karşılaştırıldığında zayıf yanıt verenlerde belirgin düşük olduğu (%34,5'e karşı %14,8), zayıf yanıt verenlerde ise yaşın ilerlemesiyle (gençlerde %13,0-35 iken ileri yaşta %1,5-12,7) ve toplanan oosit

sayısının azalması ile tek oosit toplananlarda %0-7 ye kadar düştüğü (dört oosit ile %11,5-18,6) gösterilmiştir (12).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bugüne kadar özellikle tek bir oosit elde edilen kadınları ele alan yalnızca dört çalışma yayımlanmıştır (4,13–15). Ön görölmesi, danışmanlık verilmesi, yönetimin planlanması ve başarıya ulaşılması oldukça güç olan bu hasta grubunda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu görölmektedir.

Çalışmamız, hastane tabanlı retrospektif bir kohort çalışması olarak planlanmış; Kasım 2017- Mart 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Faköltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde uygulanan KOH tedavisi sonrasında tek oosit toplanan hastaların ICSI sonuçlarını değerlendirerek bu süreçteki başarı oranlarını artırmaya yönelik planlamalara yol gösterebilmeyi amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Tanımı ve Nedenleri

İnfertilite, düzenli korunmasız cinsel ilişki olmasına rağmen 12 ay veya daha fazla süreyle gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (16). Normal çiftlerin %82'sinin 1 yıl içerisinde gebe kalması beklenmektedir (17). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1990 ve 2021 yılları arasında toplanan verilerine göre her 6 yetişkinden biri hayatında en az bir kez infertilite tanısı almaktadır (18).

Yapılan bir çalışmada infertilite nedenlerinin sıklıkları araştırılarak erkek faktörü kaynaklı infertilite oranı %26, ovulasyon disfonksiyonu nedenli infertilite oranı %21, tubal faktör kaynaklı infertilite oranı %14, açıklanamayan infertilite kaynaklı infertilite oranı %28, endometriozis kaynaklı infertilite oranı %6, cinsel ilişki kaynaklı infertilite oranı %6 ve servikal faktör kaynaklı infertilite oranı %3 olarak saptanmıştır(19).

WHO'nun yaptığı bir çalışmada ise, çiftlerin %37' sinde kadın faktörü, %8'inde erkek faktörü, %35'inde hem erkek hem de kadın faktörü, %5 inde ise açıklanamayan infertilite nedenli infertilite tanısı rapor edilmiştir. Açıklanamayan infertilitesi olan hastaların %15'i çalışma sırasında gebe kalmıştır (20).

2.1.1. Ovulatuvar Disfonksiyon

Menstrual siklus uzunluğu 24 ila 38 gün arasında değişen, premenstrüel semptomlar tarifleyen bir hasta ovulatuvar olarak kabul edilirken, oligomenore ya da amenore varlığında ovulatuvar disfonksiyondan bahsedilir.

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO), ovulasyon bozukluklarında who'nun sınıflandırmasını ve The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)' in kılavuzunu değiştiren, HyPO-P (hipotalamik,

hipofizer, over, polikistik over sendromu [PKOS]) sınıflandırmasını oluşturmuştur (21). Ovulatuvar disfonksiyon hipotalamik, hipofizer ve over kaynaklı ovulasyon bozukluklarının yanı sıra polikistik over sendromunu da içeren dört grupta incelenir.



Şekil 2.1: Ovulatuvar Disfonksiyon için FIGO Hypo-P Sınıflaması

2.1.2. Tubal Patolojiler

Kadın infertilitesi nedenlerinin %25-35 kadarını, tubal faktör oluşturmaktadır. Tubal faktör sebepli infertilitenin yarısına ise pelvik inflamatuvar hastalıklar neden olmaktadır. Endometriozis, geçirilmiş cerrahi veya batin içi enfeksiyonlardan (örneğin apandisit, inflamatuvar bağırsak hastalığı) kaynaklanan adezyonlar, pelvik tüberküloz ve salpingitis isthmica nodosa gibi durumlar da tubal transportu engelleyerek infertiliteye neden olabilmektedir (22).

2.1.3. Uterin Patolojiler

Uterus ve endometriyal kavite, oluşan embriyonun implantasyonu ve bebeğin gelişimine uygun olmalıdır. Myomlar kadınlarda en sık görülen benign neoplaziler olup, infertilite üzerindeki etkileri netlik kazanmamıştır. İnfertilite nedeni girişim yapılacaksa intrakaviter bileşeni bulunan olgularda erken gebelik kayıplarının önlenmesi açısından fayda sağlayabileceği yönünde çalışmalar

mevcuttur (23) . HSG ile normal ve anormal uterin kaviteli olarak ayrılan myoma uterili infertil hastaların incelendiği bir çalışmada, normal kaviteli olanlarda embryo transferi başına gebelik oranı %30; kavitesinde anormallik bulunanların embryo transferi başına gebelik oranı %9 olarak bulunmuştur(24). İntrakaviter yapısal anomali olarak myomlar dışında büyük endometrial polipler ve küretaj sonrası sineşiler de infertilite problemi oluşturabilirler (25). Uterin septum gibi müllerian anomaliler de tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olabilmektedir (26,27).

Servikal patolojiler spermilerin servikal kanaldan geçişini etkileyerek infertiliteye neden olabilir. Intra uterin inseminasyon (IUI) servikal faktör varlığında başarı sağlayabilir, gebelik elde edilemediğinde diğer YÜT seçenekleri değerlendirilebilir (28).

2.1.4. Azalmış Over Rezervi ve Ovaryan Yetmezlik

Over rezervi, bir kadının kalan oositlerinin sayı ve kalitesi üzerinden overlerinin işlevsel kapasitesini ifade etmede kullanılır. Azalmış over rezervi tanımı için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter olmamakla birlikte düzenli adet gören ancak fekunditesi azalmış veya over stimülasyonuna azalmış yanıt veren üreme çağındaki bir kadını ifade eder (29). ESHRE tarafından 2011 yılında yayımlanan Bologna Kriterleri ve 2016 yılında geliştirilen POSEIDON sınıflandırması azalmış yanıt veren hastaları tanımlayabilmek için kullanılabilen iki yöntemdir (9).

Kadınlarda ilerleyen yaşla over rezervinde tükenme beklenen bir durumdur ve genellikle menopoza ile birlikte ortalama 50 yaş civarında tamamlanır. Ancak genetik, otoimmün, çevresel veya toksik nedenlerle foliküler tükenme hızı artarak erken menopozun görülmesine sebep olabilir. Primer ovaryan yetmezlik (POI), 40 yaş altı kadınlarda oosit kaybı, folikülogenez ve ovaryan östrojen üretim eksikliği ile karakterize, amenore ve yüksek gonadotropin seviyeleri ile seyreden primer hipogonadizm durumudur (30). Yapılan çalışmalarda bu kadınlarda

folikülogenezin sıklıkla meydana geldiği ancak daha az sıklıkla ovulasyon ve nadiren de gebelikle sonuçlandığı izlenmiştir (31).

2.1.5. Diğer Nedenler

Endometriozis, endometriyal dokunun uterus dışında izlenmesi olup pelvik ağrı ve infertiliteye neden olabilmektedir. Endometriozisli kadınlarda oluşan batin içi adezyonlar, endometriomaya yönelik ovaryan cerrahi işlemlerin yaratabileceği hasar, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi gibi sebeplerle normal ovulasyon, fertilizasyon ve implantasyon süreçleri bozulabilmektedir (32). Endometriozis ya da pelvik adezyonlardan şüphelenilen infertil hastalarda tanısın ya da tedaviye yönelik laporaskopi yapılabilir, ileri evre olgularda ise doğrudan YÜT'e başvurulabilir(33).

İnfertilite tanılı hastalarda otoimmünite testlerinin sonuçlarında sıklıkta artış izlenmiştir; ancak bu çalışmalar neden-sonuç ilişkisini açıklayamamıştır (34,35). Sistemik lupus eritematozus ve miyastenia gravis gibi otoimmün hastalıkları olan kadınlarda primer ovaryan yetmezlik de görülebilmektedir. Otoimmün ooforit, poliglandüler otoimmün yetmezlik tip I ve tip II sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilir ve bu sendromlar otoantikorlarla ilişkilidir. Bir diğer otoimmün hastalık olan çölyak tanılı tedavi edilmemiş kadınlarda, infertilite ve intrauterin büyüme kısıtlılığı ile düşük doğum ağırlığı gibi çeşitli üreme anormallikleri ile karşılaşma oranları artmıştır (36).

Genetik nedenler sorgulandığında, infertil çiftlerde genel nüfusa kıyasla daha yüksek sıklıkta karyotip anomalileri gösterilmiştir. İnfertilite ile ilişkilendirilen en yaygın anöploidiler ise kadınlarda 45, X (Turner sendromu) ve erkeklerde 47, XXY (Klinefelter sendromu)' dur. Bu genlerden, Fragil X sendromuna neden olan FMR1'in anormallikleri için klinik testler mevcuttur. (37).

İnfertil çift değerlendirmesinde bu nedenlere yönelik rutin tarama yapılmamakta, anamnez ve bulgularla risk görülen çiftlerde ileri araştırmalara yönelik karyotip analizi, antikor tarama testleri gibi özel testlere başvurulmaktadır.

2.1.6. Erkek Faktör

Dünya genelinde infertil çiftlerin %50'si için neden erkek faktörüne bağlanabilir(38). Varikosel, hipogonadizm ve genetik bozukluklar sperm parametrelerinin bozulmasına neden olabilmektedir. Erkek faktör infertilite nedenleri %5-15 hipogonadotropik hipogonadizme sebep olan sistemik veya endokrinolojik hastalıklar, %70-80 spermatogenez esnasında oluşan primer testiküler defektler, %2-5 sperm transport bozuklukları, %10-20 idiopatik nedenler olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır (39).

Tablo 2.1. WHO 2021 Verilerine Göre Semen Analizi Referans Değerleri	
Semen hacmi (mL)	1.4 (1.3-1.5)
Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /mL)	16 (15-18)
Total sperm sayısı (10 ⁶ /Ejakülat)	39 (35-40)
Motilite (%)	42 (40-43)
Progresif motilite (%)	30 (29-31)
Non-Progresif motilite (%)	1(1-1)
İmmotil Sperm (%)	20 (19-20)
Vitalite (%)	54 (50-56)
Sperm normal morfolojisi (%)	%4 (3.9-4)

Erkek faktörü değerlendirmek için kullanılan semen analizi için referans değerleri WHO tarafından 2021 yılında yayımlanmıştır (bkz. Tablo 2.1.).

2.1.7. Açıklanamayan İnfertilite

35 yaş altında 12 ay boyunca, 35 yaş üstünde ise 6 ay boyunca gebe kalamayan çiftlerde detaylı bir infertilite değerlendirmesi sonrasında herhangi bir neden tespit edilemediğinde açıklanamayan infertiliteden bahsedilir. Açıklanamayan infertilite tanısı bir dışlama tanısıdır(40). Kapsamlı bir değerlendirme genellikle şunları içerir:

- Normal uterin kavite,
- Tubal açıklık,
- Yeterli ovaryan rezerv,
- Ovulasyonun belgelenmesi,
- Normal semen analizi.

Bu testlerin ayrıntılı açıklanması ve değerlendirilmesinde tanısal laparoskopinin ve histeroskopinin de yeri vardır.

Açıklanamayan infertiliteye dair bazı tahminler öne sürülmüştür. Mantıksal olarak, infertilitenin en olası açıklanamayan nedenleri, henüz geçerli bir tanı testi olmayan gamet veya implantasyondaki bozukluklarla ilgilidir (40).

Tedavide klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri ya da KOH ile birlikte IUI ve IVF uygulanabilen seçeneklerdir (41).

2.2. İnfertil çiftin Değerlendirilmesi

Bir yıl veya daha fazla süre ile korunmasız ve düzenli cinsel ilişki ile gebe kalamayan tüm çiftlere değerlendirme yapılmalıdır. Düzensiz menstrüel kanama, pelvik enfeksiyon, cerrahi veya endometriozis öyküsü veya eşin semen kalitesinde bilinen veya şüpheli yetersizlik bulunan çiftlerde daha erken değerlendirme gereklidir (42). Kadınlarda 30 yaş sonrasında ovaryan yaşlanma ile fekunditede

azalma meydana gelmeye başlar (43). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Cemiyeti (ACOG) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM), 35 yaşından büyük kadınların, gebelik elde edememe sonrası 6 ay veya klinik endikasyon varsa daha öncesinde bir infertilite değerlendirmesi almasını önermektedir (40) .

Çiftlere, aynı zamanda fertliliteyi artırabilecek yaşam tarzı değişiklikleri önerilir, bunlar arasında ideal vücut kitle indeksine ulaşmak, sigara kullanımının bırakılması ve alkol tüketimini sınırlamak yer alır. Sigara kullanımın, erkekte semen parametrelerini bozduğu düşünülmektedir(44) . Yüksek vücut kitle indeksi de aynı şekilde sperm konsantrasyonunda azalmaya ve motilite bozukluklarına neden olabilir (45,46)

2.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene

İnfertilite değerlendirmesinin en önemli parçalarından olan anamnez, infertilite tanısı almış çiftler için mutlaka detaylandırılmalıdır. Hem erkek hem kadın partnerden kapsamlı şekilde anamnez alınmalıdır. Öncelikli olarak yaş, infertilite için gözardı edilemeyecek en önemli etkidir. İnfertilitenin süresi, varsa yapılan tetkik ve tedaviler sorgulanmalıdır. Kadın partnerin menstrüel döngüsü, siklus uzunluğu, karakteri, dismenore varlığı, ovulasyon ağrısı varlığı, ovulasyonun varlığının değerlendirilmesi açısından kıymetlidir.

Çiftte cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, anormal pap smear sonucu varlığı, galaktore, hirsutismus, disparoni varlığı, tiroid hastalığı, diabetes mellitus gibi endokrinolojik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Ailede erken menapoz, jinekolojik operasyonlar, kemoterapi ve/veya radyoterapi geçmişi ve ayrıca testis travma öyküsü, erişkin kızamıkçık, erektil disfonksiyon veya diğer cinsel işlev bozuklukları ile kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi erkek risk faktörleri de sorgulanmalıdır.

Hastanın varsa önceki gebeliğinde oluşan komplikasyonlar tartışılmalı, çiftlerde cinsel yaşam, koitus sıklığı, cinsel disfonksiyon varlığı hakkında bilgi alınmalıdır. Ailede genetik bozukluk, mental retardasyon, doğum defektleri

sorgulanmalıdır. Sigara, alkol kullanımı, stres faktörü, diyet, obezite, kilo değışiklikleri hakkında da bilgi alınmalıdır(47,48).

Kadın yaşı ilerledikçe spontan abortus ve fetal ölüm riski artarken, down sendromu gibi kromozom anomalileri görülme sıklığı da artar. Bununla birlikte IUI ve IVF sikluslarındaki başarısızlık oranı artar (42). Erkek yaşı ilerledikçe medikal komorbiditeler artmakta olup sperm kalitesinin azaldığı, fertilizasyon oluştursa genetik anomalilerin arttığı ve fertilizasyonun azaldığı görülmüştür (49). Hipospadias, testis kanseri, otizm, şizofreni riskleri paternal yaşla beraber artmaktadır.

Anneye mutlaka kilo kontrolü önerilmelidir. Vücut kitle indeksi ideal olarak 20-25 kg/ m² olmalıdır. Düzenli egzersiz ve beslenme önerilmelidir. Gebe kalmadan 2 ay öncesinde 400 µg/gün folik asit başlanmalı; eğer nöral tüp defekti öyküsü, diabetes mellitus tanısı ya da antiepileptik ilaç kullanımı varlığında 5 gram/gün folik asit başlanmalıdır (50). Alkol için fetüse toksik miktara dair bir alt sınır olmadığı için alkol bırakılması gebelik oluşması durumunda faydalı olabilir (48). Sigara kullanımının ise YÜT başarılarının olumsuz etkilediğı, canlı doğum oranını ve sperm kalitesini düşürdüğü bilinmekte olup için çiftlere sigara kullanımını bırakmaları önerilmelidir (44).

2.2.2. Tanısal Testler

Ultrasonografi ile uterus boyutu, müllerian anomali, septum varlığı, myoma uteri, polip, sineşi benzeri implantasyonu bozan patolojilerin varlığı araştırılır (51). Ayrıca overlerin yapısı, volümü, mevcut antral follikül sayısı veya korpus luteum varlığı, batin içi solid veya kistik kitle varlığı değerlendirilir. Adezyon ve polip varlığı, entegre bir optik kamera ile uterin kaviteyi değerlendirmeye yarayan histeroskopi adı verilen cihaz sayesinde konfirme edilebilir. Ayrıca endometrial kavite poliklinik şartlarında salin infüzyonu ile doldurulup, ultrason eşliğinde görüntülenerek kavite patolojilerine tanı konulabilir.

Uterin kaviteyi değerlendirmek için kullanılan yöntemler arasında salin infüzyonlu sonografi, üç boyutlu ultrasonografi, histerosalpingografi (HSG) ve histeroskopi bulunmaktadır.

Salin İnfüzyonlu Sonografi (SIS): Endometrial kaviteyi değerlendirmek için tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Endometrial kavite salin infüzyonu ile doldurulur ve eş zamanlı ultrason ile endometrial kavite gözlemlenir. SIS, aynı zamanda bir ultrason muayenesi de içermesi nedeniyle rutin ultrason muayenesine kıyasla intrauterin adezyonlar, polipler ile myometrium ve adneksler hakkında da bilgi sağlayarak konjenital uterin anomalilerinin teşhisinde çok daha avantajlıdır. Intrauterin patolojiyi tespitte başarısı ise histeroskopi ile benzerdir (52).

Histerosalpingografi (HSG): Endometriyal kaviteyi, tubalardan geişı ve komşuluğundaki peritoneal dağılımı değerlendirmeyi sağlar. Görüntülemede yağ bazlı veya su bazlı kontrast madde kullanılabilir. Daha kaliteli görüntüler sağlanması ve intravasküler enjeksiyonla ilgili pulmoner veya serebral emboli riski oluşturmaması su bazlı kontrast maddenin kullanım avantajlarıdır (53).



Şekil 2.2: Histerosalpingografi Görüntülemesi

Histerosalpingografi, sıklıkla tubal açıklığı değerlendirme için kullanılır; ancak peritubal yapışıklıklar veya endometriozisin saptanmasında katkı sağlamaz. Özellikle bu gibi durumlardan şüphelenilen hastalarda laparoskopi ve

kromotübasyon yapılması önerilmektedir. HSG distal tubal tıkanıklık veya önemli distal tubal adezyonları teşhis etme konusunda çok yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip iken; proksimal tubal tıkanıklık teşhisinde çok daha düşük spesifiteye sahiptir (54).

Histeroskopi (H/S): Uterin kavite değerlendirilmesi için altın standart olup tanıya eşzamanlı olarak tedavi imkânı da sağlar. Histeroskopide görüntüleme endometrial kaviteye sınırlıdır ancak laparoskopi ile birlikte aynı seansta yapılması mümkündür; bu sayede hem endometrial boşluk hem pelvis birlikte değerlendirilebilir (55).

Laparoskopi (L/S) : Laparoskopi invaziv ve pahalı bir yöntem olup, eksplorasyon yapılması gerekirse kullanılır. Hastada endometriozis, pelvik adezyon ve/veya tubal tıkanıklık şüphesi varsa tanısal laparoskopi endike olabilir. Laparoskopi ile eş zamanlı olarak tüplerin geçirgenliğini değerlendirmek için kromopertubasyon, endometriyal kaviteyi değerlendirmek için histeroskopi yapılabilir (56).

İnfertil çiftlerin yaklaşık %15’inde ovulatuvar disfonksiyon mevcuttur. Ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesinde sıklıkla menstruasyon düzeni ve hormonal ölçümler kullanılmaktadır, bunlardan en kolay yöntem ise mid luteal faz serum progesteron seviyesinin ölçülmesidir. Ancak sadece bir gebeliğin oluşması, ovulasyonun gerçekleştiğini kesin olarak ispatlar.

Menstruasyon öyküsü: Her ay düzenli adet gören ve premenstrüel semptomlar yaşayan kadınlar ovulatuvar kabul edilir.

Midluteal faz serum progesteron seviyesi: Adet kanamasından yaklaşık bir hafta önce yani, 28 günlük bir siklusta 21. günde alınan kanda serum progesteron seviyesi 3 ng/mL ve üzerinde olanlar ovulatuvar kabul edilir(57). En basit, en yaygın en objektif ve en güvenilir testtir. Testi aldıktan 7 gün sonra adet kanaması başlamazsa, testi tekrarlamak uygun olur.

Midluteal progesteron konsantrasyonu 3 ng/mL' den daha düşük veya sikluslar düzensizse serum prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), FSH bakılmalı ve polikistik over sendromu (PCOS) açısından değerlendirilmelidir.

Üriner LH atılımı: Alternatif olarak, ovulasyonu güvenilir bir şekilde gösteren LH tetiği zamanlaması, reçetesiz satılan bir idrarla ovülasyon saptama kiti kullanılarak tahmin edilebilir. Midsiklus LH dalgalanması, 48-50 saat kadar sürer. Toplam siklus uzunluğu göze alınarak, tahmin edilen zamandan 2-3 gün önce test yapılmaya başlanmalıdır. Ovulasyon, LH dalgalanması tespit edildikten 14-48 saat içinde gerçekleşir (58,59).

Endometriyal biyopsi: Endometriyal biyopsi, poliklinik şartlarında, tek kullanımlık plastik bir kanül sayesinde alınır ve progesteronun neden olduğu sekretuar değişiklikleri saptayarak ovülasyonu ve luteal faz yetmezliğini değerlendirmede kullanılabilir. Histoloji ile siklus günü arasında iki günden fazla fark olması luteal faz yetmezliği olarak değerlendirilir. Endometrial biopsinin bu amaçlarla kullanımı invaziv bir işlem olması ve kesin bilgi sağlayamaması nedeniyle günümüzde terk edilmiştir.

Ovulasyonun belirlenmesi için en doğru yöntem bir folikülün gelişimini ve nihayetinde yok oluşunu takip etmek için günlük yapılan ultrasonlardır (60).

Over Rezerv Testleri: Over rezervi bir kadının kalan oosit miktarını ifade eder. Over rezervini saptamaya yönelik ideal bir test yoktur. FSH, östradiol, AMH, inhibin b gibi hormonal ölçümler, klomifen sitrat challenge test (CCCT) gibi provokatif testler ve antral folikül sayısı ve ovaryan hacim hesaplaması gibi ultrasonografik değerlendirmeler kullanılmaktadır. Bu testler hastanın kontrollü ovaryan stimülasyonuna yanıtını ve oosit verimini öngörmeye fayda sağlayabilirlerken, üreme potansiyelini tam olarak yansıtamazlar (29).

Azalmış ovaryan rezerv tüm infertil popülasyonda değil özellikle risk gruplarında araştırılmalıdır (16).

Risk grupları:

- ✓ >35 yaş,
- ✓ Açıklanamayan infertilite,
- ✓ Erken menopoz aile hikayesi olanlar,
- ✓ Sigara kullananlar,
- ✓ Kemoterapi ve radyoterapi almış olan kadınlar,
- ✓ Over cerrahisi öyküsü olanlar,
- ✓ Daha önce gonadotropin tedavisine kötü yanıt verenlerdir.

Bazal FSH ve östradiol konsantrasyonları: Serum FSH, en iyi erken foliküler fazda tespit edilir. FSH değeri yüksekliği ile elde edilen oosit sayısı ve gebelik veya canlı doğum olasılığının azaldığı görülmüştür(61). 3. Günde bakılan FSH değeri 10 mIU/mL 'nin altında over rezervinin yeterli olduğunu, 10-15 mIU/mL aralığında ise over rezervinin sınırdaki olduğunu düşündürür. Normal bir FSH konsantrasyonu için üst eşik laboratuvara bağlıdır, farklı FSH ölçüm standardı nedeniyle cut-off değerleri 10-25 mIU/mL olarak belirlenmiştir. Bazal serum östradiol konsantrasyonu ile birlikte ölçümü ise, fsh tetkikine ek yararlar sağlayabilir. Bazal FSH değeri normal aralıkta iken östradiol konsantrasyonu yükseldiğinde (>60-80 pg/ml), stimülasyona zayıf yanıt olasılığı artıp, gebe kalma olasılığı azalır. Hem FSH hem östradiol yüksek ise muhtemelen stimülasyona ovaryan cevap çok zayıftır (38).

Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT): Hastaya adet 5. ve 9. günleri arasında 100 mg /gün klomifen sitrat verilerek adet 3. günü ve 10. gününde FSH değeri ölçülür. 3. Gün ve 10. Günde bakılan FSH değeri 26 IU/L' den büyükse ve 10. günde ölçülen FSH değeri 3. gün ölçümünden fazlaysa (> 12 IU/L) hastada gebelik oluşma ihtimalinin azaldığı kabul edilir. 2006 yılına ait bir derlemede bu testin, stimülasyona zayıf yanıtı göstermede spesifitesinin %47-98 ve sensitivitesinin %35-93 olduğu gösterilmiştir(62). Bazal FSH ve AFC'ye göre katkısı düşük olduğu için günümüzde kullanımı azalmıştır.

İnhibin B: Foliküler fazda, antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanır. Siklus içi ve sikluslar arası farklı değerler gösterdiği için güvenilir

değildir. Pozitif prediktivitesi düşük olup, genel IVF popülasyonunda azalmış ovaryan rezerv tespitinde daha yüksek negatif prediktiviteye sahiptir(63).

Antimüllerian Hormon (AMH): Adını müllerian kanalın regresyonunu sağlayarak erkek cinsiyet diferansiyasyonu sırasındaki rolünden alan, transforming growth factor beta ailesinin bir üyesidir. Preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Atretik foliküllerden ve korpus luteumdan AMH ekspresyonu gözlenmez. Seviyeleri gonadotropinden bağımsız olup siklus içi ve sikluslar arası çok az değişiklik göstermektedir (64).

AMH değeri 1.0 ile 3.5 ng/mL arasında ise stimülasyona iyi cevabı gösterebilir. Genel IVF popülasyonuna bakıldığında düşük AMH cut-off değerleri (0.2-0.7 ng/mL), stimülasyona zayıf yanıtı gösterebilmektedir(65).

Antral Folikül Sayısı (AFC): Transvaginal ultrasonografi ile görüntülemeye boyutu 2-10 mm arasında değişen her iki overdeki toplam antral folikül sayısını ifade eder. Bu görüntülenen foliküllerin muhtemelen yarısı atreziye gidecek olup, ilerleyebilecek folikülleri değerlendirmek için FSH stimülasyonu yapmak gerekmektedir(66). AFC eşik değeri, 3 ila 4 folikül olarak alındığında stimülasyona zayıf yanıtı ve gebe kalabilme oranını yüksek spesifite ile saptayabilir (66).

Over hacmi: Foliküllerin azalması ile birlikte sıklıkla over hacminin de azaldığı görülmüştür (67). Over hacmi, oosit sayısını temsil edebilir, ancak gebelik ile net ilişkisi yoktur. Hesaplanırken Uzunluk x Genişlik x Derinlik x 0,52 formülü kullanılır.

Over rezerv testlerinin tek başına değerleri sınırlı olduğundan genellikle birlikte kullanılmaktadırlar, ancak yapılan çalışmalar bu testlerin kombine kullanımının sadece maliyeti artırdığını, performansı artırmadığını göstermektedir (68).

Semen Analizi: Erkek faktöre bağlı infertilite tanısı konulabilmesi için semen analizi şarttır. Anormal semen analizi sonucu mevcutsa, mutlaka 1 ay ara ile tekrarlanmalıdır. Semen analizi verecek olan hasta mutlaka 2-3 günlük cinsel perhiz

sonrası vermelidir. Mastürbasyon ile temiz bir kutuya örnek verilmesi gerekmektedir. Semen toplandıktan sonra en fazla 1 saat içinde incelenmelidir. Perhiz süresi uzarsa, hareketsiz, morfolojisi anormal sperm sayısının arttığı görülmüştür (69).

Erkek infertilitesi ihtimali, anormal semen parametreleri sayısına göre artmakta olup, bir parametre anormalse riskte 2-3 kat artış gözlenirken; üç anormal parametre durumunda 16 kat artış gözlenir (70).

Tablo 2.2. Erkek İnfertilitesine İlişkin Terminoloji	
Oligospermi	Konsantrasyon <15 milyon/ml Total sperm sayısı <39 milyon
Astenospermi	Progresif Motilite <%32
Teratospermi	Morfolojik normal <%4
Oligo-asteno-teratospermi	3 parametrenin de anormal olması
Azospermi	Ejekulatta sperm olmaması
Kriptospermi	Taze preparatta sperm olmaması, , santrifüj sonrası bulunması
Aspermi	Ejekulat olmaması
Lökospermi	Ejekulatta >1 milyon ml lökosit

Semen Analizi referans değerleri WHO tarafından 2021 yılında güncellenmiştir (bkz. Tablo 2.1.). Standart bir semen analizi sonucu, semen volümü, Ph'sı, sperm konsantrasyonu, motilitesi, miktarı, morfolojisi, debris ve aglütinasyon, lökosit sayımı, immatür germ hücrelerini içerir.

2.3. Yardımcı Üreme Teknikleri

Fekundabilite ve gebelik sonuçlarını artırmak için oositlerin vücut dışında doğrudan manipülasyonunu içeren tüm teknikleri kapsar (71). En yaygın formu in vitro fertilizasyon (IVF) olup, intrauterine inseminasyon (IUI), intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), intrauterin embriyo transferi (ET), gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT), tubal embriyo transferi (TET) gibi çeşitli formları mevcuttur.

2.3.1. İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

İlk kez 1992’de gerçekleştirilmiş olup son yıllarda kullanımı artmıştır. Mikromanüplasyon sırasında ovum etrafındaki kümülüs hücreleri enzimatik olarak ortadan kaldırıp, spermin zona pellucidayı penetre etme zorluğunu ortadan kaldırmaya dayalı bir yöntemdir.

İşlem esnasında, spermin kuyruğuna bastırılarak sperm hareketsiz bırakıldıktan sonra, pipete çekilir. Polar cisimcik saat 12 veya 6 hizasındayken, oosit saat 9 hizasından stabilize edilir. Sonrasında saat 3 hizasından girilerek pipet ile zona ve oolemma delinir ve içine direkt sperm enjekte edilir (72).

ICSI’nin temel endikasyonunu erkek faktör infertilitesi oluşturmakta olup kullanım endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (73):

- ✓ Şiddetli oligospermi, astenospermi veya teratospermi varlığı,
- ✓ Cerrahi olarak sperm alınan, matür sperm sayısı sınırlı hastalar,
- ✓ PGD gibi tedavilerde kontaminasyonu önlemek,
- ✓ Daha önceki konvansiyonel IVF başarısızlığı,
- ✓ Düşük fertilizasyon ihtimali ya da fertilizasyon başarısızlığı beklenen durumlar,
- ✓ İn vitro matürasyon veya dondurulmuş oosit gibi sert bir zona varlığıdır.

Bazı merkezlerde açıklanamayan infertilite hastalarında tanı konulmamış sperm anormallikleri için ICSI uygulansa da bu endikasyon net değildir (74).

2.3.2. In Vitro Fertilizasyon (IVF)

İn vitro fertilizasyon (IVF), eksojen gonadotropinlerle overlerin stimule edilmesi ile başlayıp, oositlerin transvajinal ultrasonografi eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında fertilizasyon ve embriyo kültürü ile devam eden ardından embriyoların transservikal transferiyle sonlanan bir dizi yüksek koordinasyonlu aşamalardan oluşur. En çok kullanılan yöntemlerden biri olan IVF, ilk kez 1976 yılında uygulanmış ve ektopik gebelik elde edilmiştir. IVF ile ilk canlı doğum 1978 yılında gerçekleşmiştir. Doğumların %1-4,5 kadarı IVF gebelik sonucunda meydana gelmektedir (75).

Endikasyonları:

- ✓ Tubal Faktör İnfertilitesi
- ✓ Endometriozis
- ✓ Erkek İnfertilitesi
- ✓ Ovulatuvar Disfonksiyon
- ✓ Açıklanamayan İnfertilite
- ✓ Azalmış Over Rezervi Veya Ovaryan Yetmezlik
- ✓ Kemoterapi, Radyoterapi Gerekliliği Olan Hastalar
- ✓ Diğer Endikasyonlar (76)

Tubal Faktör İnfertilitesi: Önceki cerrahi müdahale veya enfeksiyona bağlı tüpleri tamamen obstrükte ve fonksiyonel olmayan hastalar için IVF uygulanabilir. Bir diğer seçenek olarak hafif distal tubal obstrüksiyonu veya peritubal adezyonları olan genç kadınlarda tubal rekonstrüksiyon da denenebilir, bu işlem sonrasında normal over fonksiyonuna sahip ve normal semen parametrelerine sahip bir eşe sahip olan 35 yaşından küçük kadınlar, ameliyattan sonraki 12 ay içinde %70–75 kümülatif canlı doğum oranına sahiptir. 35 yaşından büyük kadınlar ise %50 kümülatif canlı doğum oranına sahiptirler (77). Kötü cerrahi prognoz beklenen,

cerrahi istemeyen veya sadece tek bir gebelik daha isteyenlerde cerrahiye göre IVF yerinde bir seçenek olabilir (78).

Endometriozis: Endometriozisli olgular YÜT ile tedavi edilen hastaların %6.5 unu oluşturmaktadır (53). Endometriozis tubal, peritoneal, ovaryan, embriyonik ve endometriyal nedenlerle infertiliteye sebep olabilmektedir. Mevcut kanıtlar hastalığın şiddeti ilerledikçe, fertilitenin kötü yönde ilerlediğini göstermiştir. İleri evre endometriozisi olan hastada konservatif cerrahi tedavi ve IVF uygulanmaktadır. Eğer hastanın ağrıları şiddetliyse cerrahi yapılabilir; ancak cerrahinin IVF başarısına yararı tartışmalıdır (79).

Endometriozis, kronik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle immünite bozukluklarına da sebep olabileceğinden abdominal sıvı içeriğini değiştirebileceği, oositlerin, spermilerin, embriyoların kalitesini ve blastokistin implantasyon yeteneğini bozabileceği kabul edilir. Endometriozise bağlı peritoneal implantlar, öncelikle bir alt küme T helper ve regülatuar T hücrelerinin aktivasyonunu içeren bir akut inflamatuvar yanıtı indükler; bu hücreler büyük miktarlarda inflamatuvar mediyatörler üretir. Oksidatif stres bu süreçte bir kofaktördür ve sitokinlerin anormal üretimini indükler (80).

Erkek Faktör İnfertilitesi: Total infertilite sebeplerinin yaklaşık %30 unu oluşturur (81). Eğer yapılabilirse, medikal veya cerrahi tedavi ile kötü semen kalitesini düzeltmek veya iyileştirmek ilk seçenek olmalıdır. Tedavi mümkün olmadığında total motil sperm sayısı 10 milyonun üzerinde ise IUI ile başarılı sonuçlar elde edilebilir (82). IUI ile beklenen başarı ihtimali düşük ise IVF bir alternatif olabilir. IVF sikluslarında total motil sperm sayısı 2-3 milyonun altında ise IVF başarısı azalır(83,84). Unutulmaması gereken durum ise ciddi oligospermi varlığında ek olarak genetik değerlendirme yapılması gerektiğidir(85,86).

Ovulatuvar Disfonksiyon: İnfertilite hastalarının %14' ünü oluşturur (61). Hipogonadotropik hipogonadizm, PCOS, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi gibi endokrin nedenlerle ovulatuvar disfonksiyon izlenen hastalarda, ovülasyon indüksiyonu yapılabilir (87). eksojen gonadotropin alan hastalarda ovaryan

hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski nedeniyle siklus iptali veya çoğul gebelik riski dikkat edilmesi gereken hususlardandır.

Açıklanamayan İnfertilite: İnfertil popülasyonun %10-30' unu kapsar. Yöntemlere göre fekundabiliteleri, ekspektan %2-4, klomifen ile IUI %5-10, gonadotropin ile IUI %7-10 ve IVF ile %25-45' tir (88–92).

Azalmış Over Rezervi ve Ovaryan Yetmezlik: İnfertil popülasyonun %26,9' unu kapsamaktadır (93). Bu kadınlar spontan adet görseler bile yüksek FSH varlığında elde edilen oosit sayısı ve gebelik ihtimali düşüktür (94). Ovaryan yetmezlik veya menopoz nedeniyle oosit elde edilemeyen hastalar, donasyon oositler ile gebe kalabilirler (95).

Kemoterapi, Radyoterapi Gerekliliği Olan Hastalar: Fertilite prezervasyonu gerektiren durumlardır. IVF ile elde edilen embriyo dondurulur ya da partner yoksa oosit kriyoprezervasyonu yapılabilir (96,97).

Taşıyıcı Annelik: Müllerian agenezi, histerektomi öyküsü, uterusun yapısını ileri derecede bozarak gebeliğe engel yaratan bir patoloji varlığı durumlarında veya aynı cinsiyetten çiftlerde taşıyıcı annelik için, IVF kullanılabilir.

Preimplantasyon Genetik Testler: Anöploidiyi, spinal muskuler atrofi (SMA) gibi otozomal resesif, Fragile X gibi seks kromozomuyla taşınan hastalıkları yada kistik fibrozis gibi tek gen hastalıklarını tespit etmede kullanılarak, sağlıklı embriyonun seçimi sağlanabilir.

IVF'in başarısı birçok faktöre bağlıdır. Primer olarak prognozu belirleyen faktörler ise kadının yaşı, over rezervi ve geçmiş reproduktif performanstır.

Maternal yaş: IVF başarısını ön görmede en önemli prognostik faktördür. ABD'de YÜT kullanılan kadınların yaş ortalaması 2021 yılında 36,3'tür (93). Yaş ve IVF ile elde edilen başarı ters orantılı görülmektedir, çünkü çalışmalarda ovaryan stimülasyona yanıt olarak daha az oosit toplandığı, elde edilen embriyoların anöploidi oranlarının arttığı ve dolayısıyla embriyo implantasyonun azaldığı izlenmiştir. (42,98–102).

Over Rezervi: Toplanan oosit sayısının esas belirleyicisi, over rezervidir. Doğumda yaklaşık 1-2 milyon olan oosit sayısı, pubertede 300.000'e, 40 yaşında 25.000'e ve menopozda 1.000'e kadar düşüş gösterir (103–107). Over rezervini saptamak için kullanılan testlerden daha önceki bölümlerde bahsedilmiştir (Bkz. 2.2.2). Over rezerv testlerinden hiçbiri, IVF sikluslarında gebeliği net şekilde öngöremez (108).

Tanı ve Geçmiş Reprodüktif Performans: IVF etiyojisine bağılı olarak, IVF başarı oranı da değışmektedir (93). 2015 yılında açıklanamayan infertiliteye bağılı IVF uygulananlarda, siklus başına canlı doğum oranı %29 iken, ovulatuvar disfonksiyon için bu oran %28.8, endometriozis için %27.6, erkek faktör için %27.1, tubal faktör için %24, azalmış over rezervi için % 13 olarak raporlanmıştır. Daha önce canlı doğumu olan kadınların nullipar kadınlara göre IVF başarısı daha yüksektir (93).

Sigara Kullanımı: Sigara kullanımı ile kadınlarda üreme fonksiyonu kaybının hızlandığı, fekunditenin ve YÜT sonuçlarının olumsuz etkilendiğı, spontan abortus ve ektopik gebelik risklerinin arttığı bilinmektedir. Bu nedenlerle IVF başarısını artırmak için sigara içen tüm infertil kadınlara sigara kullanımını bırakması önerilmelidir. (109–112).

2.4. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon ve Protokoller

Yardımcı üreme tekniklerinin amacı sağlıklı, miad doğumla sonuçlanan tekil gebeliktir elde edilmesidir. Bu amaçla uygulanan kontrollü over hiperstimülasyonu ile farmakolojik tedaviler kullanılarak multipl folikülün gelişmesi sağlanır (113). Uygulanan stimülasyon rejiminin pratik, oosit toplama başına kümülatif canlı doğum oranını maksimize edecek şekilde risk ve yan etkileri az, ayrıca düşük maliyetli olması gereklidir.

Kontrollü ovaryan stimülasyon rejimlerinde temel olarak 3 basamak bulunmakta ve bu basamaklarda kullanılan farmakolojik ajan türüne göre çeşitli rejimler oluşmaktadır. İlk basamak multifoliküler gelişimin amaçlandığı

gonadotropin kullanımı olup, gonadotropin türevi olarak rekombinant ya da üriner kaynaklı FSH, LH veya insan menopozal gonadotropin (HMG) tek başına yada birlikte kullanılabilirler. İkinci basamak oosit toplanmadan önce spontan ovulasyonu önlemek için GnRH analogu kullanımı olup bu basamakta GnRH analogu olarak antagonist ya da agonist işlev gören ajanlar kullanılabilir. Üçüncü ve son basamak ise planlanan oosit toplama işleminden önce oosit matürasyonunu indüklemek için kullanılan LH aktivitesidir, bu amaçla HCG ve/veya GnRH analogları kullanılabilir (114).

Hiç uyarımın yapılmadığı doğal siklustan, agresif uyarımın yapıldığı yüksek doz eksojen gonadotropin kullanılan rejimlere kadar değişen birçok uygulama şekli vardır.

2.4.1. Doğal Siklus IVF

Doğal siklus, birden fazla folikülün büyümesini indüklemek için eksojen gonadotropinler kullanılmadan yapılan IVF/ICSI işlemidir. Doğal siklus IVF’te ultrason muayenesi ve hormonal ölçümlerle sadece spontan siklus monitorizasyonu yapılır ve siklus ortasında LH pikinden önce tek oosit toplanır. Dominant folikül matür olabilecek boyutlara ulaştığında eksojen HCG uygulaması ile oosit toplama zamanını optimal ayarlanabilir (115). Doğal siklus IVF’in OHSS ve çoklu gebelik riskini azaltması ayrıca maliyetinin de düşük olması nedeniyle giderek popülerliği artmıştır (116).

Yapılan bir meta-analizde, doğal siklus IVF ile standart IVF karşılaştırıldığında bir kadın için standart prosedür ile canlı doğum olasılığı %53, doğal siklus ile %34-53 olarak saptanmış, bu fark anlamlı bulunmamıştır (117).

2.4.2. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat selektif bir östrojen reseptör modülatörü olup, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan en eski ajandır (118–120). Zamanla yerini daha etkili olan hMG (Human Menopozal Gonadotropin), GnRH agonist ve antagonistlerle

kombinasyonuna bırakmıştır (121–123). Antagonist yada agonist protokollerde gonadotropinlerle rutin kullanımını önermek için ise kanıtlar yetersizdir(124). Klomifen sitrat özellikle PCOS’lu hastalarda adet 2-5. günleri arasında 5-7 gün boyunca 50-150 mg olarak kullanılmaktadır (125–127). PCOS tanılı hasta grubunda klomifen sitrata alternatif olarak kullanılan letrozol ise bir aromataz inhibitörü olup, klomifen sitrata göre gebelik oranlarının daha yüksek, gebe kalma süresinin ve çoğul gebelik riskinin daha az olması nedeniyle günümüzde kullanımı artmıştır (128).

2.4.3. GnRH Agonist Protokolü

Uzun etkili GnRH agonistleri, 1980’lerin sonunda bulunmuş olup eksojen gonadotropin stimülasyonu ile endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu baskılayarak ve prematür LH tetiğini önleyerek, sadece gonadotropin kullanılan tekniğe kıyasla yüksek gebelik oranlarını sağlamış, yardımcı üreme tetkiklerinde köklü bir değişikliğe sebep olmuştur (129). Dezavantajları ise bazen gonadotropin tedavisine yanıtı maskeleyerek ihtiyaç duyulan gonadotropin dozu ve süresini arttırabilmesi, bu nedenle tedavi maliyetinin yükselmesi ve hipoöstrojenik yan etkilerinin (sıcak basması, baş ağrısı vb) daha sık görülmesidir (130–132).

Uzun protokolde, GnRH agonist tedavisi midluteal fazda, ovulasyondan 1 hafta sonra (ovulasyon serum progesteron seviyesi ile teyit edilebilir), gonadotropin düzeylerinin en düşük olduğu ve agonist uygulamasına yanıt olarak depo gonadotropinlerin akut salınımı (flare effect) ile yeni folikül gelişimini uyarma olasılığının en az olduğu dönemde başlanır. Böylece önceki siklus geç luteal dönemde başlayıp mevcut siklusta dominant folikül seçimini sağlayacak olan erken FSH yükselmesi baskılanarak foliküllerin senkron şekilde gelişimi sağlanmış olur(133). Siklus düzensizliği olan kadınlarda, menstruasyon başlangıcını kontrol edebilmek için oral kontraseptif başlanıp, oral kontraseptif kesilmeden 1 hafta önce GnRH tedavisi başlanır. Yaygın olarak kullanılan löprolid asetatın başlangıç dozu günlük 1.0 mg olup, baskılanma sağlanınca 0.5 mg’ a düşürülür. Nafarelin asetat, buserelin asetat ve triptorelin diğer agonist ajanlar arasındadır(134).

Midluteal fazda başlanan agonistlerle 5-7 gün sonrasında flare etki tükenerek endojen gonadotropinler üzerindeki baskılayıcı etki başlar, sonucunda ise menstruasyon kanaması görülür. Kanamanın üçüncü gününde yapılan USG’de 10 mm’den büyük folikül olmaması ve düşük östradiol düzeyleri (<50 pg/ml) overlerin baskılanmış olduğunu gösterir. Baskılanma gerçekleşmemişse, gerçekleşene kadar 5-7 gün tedavi uzatılabilir veya doz artırılabilir. Agonistlerin flare etkisi ile kist gelişimi görülebilir. Kist boyutu 3 cm altında ve östradiol düzeyleri baskılanmış ise gonadotropin tedavisine başlanabilir. Daha büyük kistlerde agonist süresi uzatılarak takip edilir, kist sebat ederse aspire edilerek östradiol seviyelerinin düşmesi hızlandırılabilir; ancak yapılan çalışmalar kist aspirasyonu yapmanın canlı doğum, gebelik ve toplanan oosit sayısı üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.(135–137). Bazı çalışmalar kist geliştiren ve supresyon elde etmek için daha uzun süre agonist tedavisi gereken kadınlarda, daha az gebe kalma oranı olduğunu saptamışlardır(138,139).

Etkili hipofizer baskılama sağlandığında, GnRH analog dozu baskılama devam edecek şekilde yarıya indirilir. Overlerdeki foliküllerin gelişimini sağlamak için eksojen gonadotropin (günlük 150-300 IU) başlanır. Sonrasında 3-5 günde bir, östradiol ve transvajinal ultrason ile takip yapılarak gonadotropin dozu düzenlenir. Gonadotropin uygulamasına en az iki adet folikülün ortalama çapı 17-18 mm boyutuna ulaşana kadar ve/veya serum östradiol konsantrasyonu kohortun toplam boyut ve matüritesini yansıtan düzeylere yükselinceye kadar devam edilir (140).

Kullanılabilen gonadotropinler üriner FSH (uFSH), rekombinant FSH (rFSH) ve menotropin (hMG)’dir. Yapılan çalışmalar, bir preparatın diğerine üstünlüğünü göstermemiştir(141). Dozları hastanın yaşına, over rezervine, vücut kitle endeksine, daha önceki siklustaki cevabına göre belirlenir (142). Kohort maturitesini tamamlayınca, foliküler gelişimin son aşamasının tamamlanması için ovulasyon tetiklemesi gerekmektedir.

Endometrium, stimülasyon esnasında transvajinal ultrason ile monitorize edilebilir, fakat birçok çalışmada HCG uygulandığı gün endometrium kalınlığı ve görünümünün sonuçlarla ilişkili olmadığı görülmüştür(143).

GnRH agonistleri ile yapılan kısa (flare) protokolde löprolid asetat günlük 1.0 mg dozda siklusun 2-4. günleri arasında başlanır, sonrasında günlük 0.5 mg dozda devam eder ve 3. günden itibaren gonadotropinler uygulanmaya başlanır. Tetikleme için uzun protokoldeki şartlar geçerlidir. Eğer adetler oral kontraseptif ve östrojen tedavisi ile kontrol altında değilse, prematür luteinizasyon ve ovulasyon riski artar. Bu durum da oosit kalitesi, fertilizasyon ve gebelik oranlarını etkileyebilir(144–146).

Mikrodoz flare up protokol prematür luteinizasyon riskini minimize etmek amacıyla geliştirilmiş bir protokoldür. Bir önceki siklusta ovaryan supresyonu sağlamak için oral kontraseptif başlanarak, korpus luteum gelişimi önlenir. İlaç bitiminden 3 gün sonra östradiol düzeyleri teyit edilip mikrodoz leuprolid asetat (2x 40 µg) başlanır. 3 gün sonra ise tedaviye eksojen gonadotropinler eklenerek HCG ile ovulasyon indüklemeye kadar tedaviye devam edilir. Dezavantaj olarak asenkronize foliküler gelişim görülebilir. Avantajı ise GnRH agonist dozlarının çok düşük olması, korpus luteum gelişimini ön tedavide kullanılam oral kontraseptif sayesinde önleyerek serum progesteron ve androjen düzeylerinde artışa yol açmamasıdır (147).

Ovaryan yanıtı az olan kadınlarda yapılan metaanalizlerdeki sonuçlar çelişkili olsa da, gereken enjeksiyon sayısı ile tedavinin maliyeti göze alındığında ve gebelik oranları yönüyle net faydası gösterilemediği için uzun protokol ilk tercih olarak kullanılmamalıdır (148).

2.4.4. GnRH Antagonist Protokolü

GnRH antagonistleri, agonistlerinin aksine hızlı etki gösterip GnRH reseptörlerini doz bağımlı ve kompetitif olarak bağlar, böylece saatler içinde gonadotropin salınımını inhibe eder ve bu sayede LH artışını engellemek için kullanımları foliküler evrenin geç aşamalarına kadar ertelenebilir. Agonist protokollerle kıyaslandığında, ovaryan cevabı baskılayıcı etkileri söz konusu

olmayacağından gerekli gonadotropin stimölasyonunun süresi ve toplam dozu azalır, yine aynı sebeplerle standart uzun protokolle tedavi edildiğinde az yanıt alınan kadınlarda antagonist rejim kullanılabilir (149). Bir Cochrane derlemesinde, GnRH agonisti veya antagonist ile tedavi edilen kadınlar karşılaştırıldığında, GnRH antagonist ile tedavi edilen kadınlarda OHSS insidansının önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterilmiştir (150). Bir başka metaanalizde ise OHSS açısından fark saptanmamıştır(151). Ayrıca antagonist kullanılan tedavilerde tetikleme için GnRH agonistleri kullanıldığında OHSS riskinin daha da azaldığı görülmüştür (152). Dezavantajları ise, küçük dozlar şeklinde uygulandığı için tedaviye uyumun zorlaşması ve asenkron folikül gelişiminin izlenebilmesidir.

Ganirelix ve Cetorelix, iki eşit etkili ve potent GnRH antagonistleridir ve minimum etkin dozları günde 0.25 mg'dır. Gonadotropin stimölasyonundan 5-6 gün sonra veya dominant folikül 13-14 mm çapına ulaştığında uygulamaya başlanır(153,154). Alternatif olarak yüksek doz 3.0 mg uygulanması da mevcut olup LH pikini 96 saat kadar önleyebilmektedir, bu süre sonunda gerekli görülürse tetikleme zamanına kadar günlük 0.25mg dozlarla uygulamaya devam edilebilir (155).

Menstrüasyonu düzenlemek için tedaviden 5 gün önce bitecek şekilde oral kontraseptifler kullanılabilir. Böylece foliküler kohortta senkronizasyon sağlanmış olur. PKOS tanılı hastada antagonist kullanımı ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, LH düzeyleri prematür olarak artabilir ve bu da düşük gebelik oranlarına neden olabilir. Bu hastalarda oral kontraseptif ile ön tedavi yapıldığında LH düzeyi artış riskinin azalabildiği görülmüştür (156).

Antagonist protokoller, agonist ajanlarla karşılaştırıldığında foliküler cevap üzerindeki baskılayıcı etkileri olmadığından prematür LH pikini önlemek amacıyla az yanıtlı hastalarda tercih edilebilirler (157).

Estradiol Priming, GnRH antagonist protokolün farklı bir versiyonudur. Menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde başlanan mikronize estradiol (günde 3 defa 2 mg, oral) ile endojen FSH baskılanır ve foliküler gelişimi durdurulur.

Gonadotropin başlandığında estradiol kesilir. Bir başka versiyonla mid luteal siklusta yani siklusun 21. gününde de başlanabilir (158).

2.4.5. Medroksiprogesteron Asetat () Protokolü

Hipofiz baskılanması amacıyla kullanılan sentetik progesteronlar medroksi progesteron asetat veya didrogesteron olup endojen gonadotropin seviyelerini düşürmekte ve erken LH dalgalanmasını önlemektedirler. Progestin kullanımını içeren uygulamalar, ovulatuar kadınlarda, polikistik over sendromu veya endometriozis tanılı kadınlarda ve zayıf over yanıtı kadınlarda başarıyla kullanılmıştır. Bu protokolde siklusun 2-3. Günlerinde antral folikül değerlendirmesi yapılarak, gonadotropin (recFSH ya da HMG) stimülasyonu başlanır. Dominant folikül 11-12 mm'ye ulaştığında ise MPA, 10 mg /gün dozunda kullanılmaya başlanarak tetikleme gününe kadar devam edilir. OHSS riskinin ve göreceli olarak maliyetinin düşük olması bu protokolün bazı avantajlarıdır (159). Dezavantajı ise endometrium faz dışında seyrettiği için taze embriyo transferi sonucu gebelik oranlarının düşük izlenmesi, bu nedenle embriyo vitrifikasyonu gerektirmesidir (160).

2.5. Ovulasyon Tetiklenmesi

Oosit maturasyonu, fertilizasyon için özellikle de ICSI uygulanacaksa çok önemlidir. LH, bir oositin olgunlaşması ve ovulasyonundan sorumludur. Ovulasyonun tetiklenmesinde amaç LH piki sayesinde ovulasyonu sağlamak değil, oosit maturasyonunu sağlamaktır; yani mayoz 1'i tamamlamış ve mayoz 2'nin metafaz 2 safhasında matür oositler elde etmektir. Bu amaçla rekombinant hCG kullanılır ve LH'ye kıyasla daha uzun yarı ömre sahiptir (161). 17 mm üstü en az 3 folikül veya serum estradiol seviyesi 200 pg/mL olunca oositlerin matür olduğuna karar verilir ve ilaçlar kesilip oosit maturasyonu için hCG yapılır. Bu dozdan yaklaşık 40 saat sonra ovulasyon gerçekleşir. Bu yüzden tetikleme oosit toplanmasından 36 saat önce yapılmalıdır.

Ovulasyon tetiklenmesi için GnRH agonistleri, üriner kaynaklı hCG, rekombinant hCG ve rekombinant LH kullanılabilir. Ayrıca dual trigger adı verilen GnRH agonist ve hCG kombinasyonu da uygulanabilir.(162). GnRH agonist protokollerinde, hipotalamik amenoresi olan hastalarda taze ET düşünülen hastalarda HCG ile tetikleme önerilirken (163), OHSS açısından yüksek riskli hastalarda ve meme kanseri gibi hormon sensitif tümörü olup fertilitte koruyucu siklus yapılan hastalarda GnRH agonisteri ile tetikleme önerilmektedir (164).

2.6. Oosit Toplanması

Oosit toplanması (OPU), genellikle hCG uygulamasından 34-36 saat sonra yapılır ve hCG düzeyleri 36 saat sonrasında 100-300 IU/L arasında saptanmaktadır. Erken bir OPU zamanlaması daha az matür oosit toplanmasına neden olabilir (165). Geçmişte laparotomi ve laparoskopi ile yapılmış olan bu işlem, günümüzde vajen irrige edildikten sonra transvajinal ultrason probu ve beraberinde yerleştirilmiş aspirasyon iğneleri yardımıyla gerçekleştirilmektedir (166). Aspirasyon için 16G-17G boyutlarında iğneler kullanılmakta olup, çift lümen içeren iğneler de mevcuttur. Gerekğinde aspirasyonun ardından folikül içi dengeli solüsyonlarla yıkanarak oosit elde edilir(167).

2.7. Fertilizasyon

Fertilizasyon, spermin oosite penetrasyonu, sperm ve oositin birleşmesi, oosit aktivasyonu, zigot içinde iki adet pronukleus (PN) oluşumuyla gerçekleşir. Pronukleusların, klasik IVF ile gelişen zigotlarda ICSI'ye göre 1 saat geç oluştuğu gösterilmiştir(168). Fertilizasyonun ardından zigot 12-14 saatte bir bölünme gerçekleştirerek, 2.günde dört hücreli (inseminasyondan sonra 44 ± 1 saatte), 3.günde (inseminasyondan sonra 68 ± 1 saatte) sekiz hücreli ve 4.günde (inseminasyondan sonra 92 ± 2 saatte) morula aşamasında embriyoyu meydana getirir (143). Embriyonun 2. ve 4. günler arası klivaj evresidir. 5. Günde ise

blastomerler arasında boşluklar oluşur ve blastokist adını alır. OPU'dan sonra 7. güne kadar transfer yapılmalı ya da embriyo dondurulmalıdır.

2.8. Embriyo Seçimi ve Transferi

Tüp bebek tedavisinde birden fazla embriyo elde edilmesindeki amaç en hızlı büyüyen, gebelik oluşturma potansiyeli en yüksek olan en kaliteli embriyoların seçilip transfer edilmesidir. Embriyonun kalitesini gösteren kriterler ise, pronükleus morfolojisi ve skoru, klivaj hızı, blastomer sayısı ile büyüklüğünün eşitliği, simetrisi, blastomerlerin birbiri olan ilişkisi, blastomerler arası fragmentasyon varlığı, multinükleer blastomer varlığı, blastokist morfolojisi ve hatching varlığıdır.

Uzamış embriyo kültürü, tranfer için en viabl embriyo seçilmesine ve daha iyi implantasyon oranlarına ulaşılabilmesine imkân sağlarken; bu bekleme süresinde embriyo kaybı yaşanması riskini de taşır. En sık tercih edilen transfer zamanı embriyo gelişiminin üçüncü günü olup, genel popülasyona bakıldığında klivaj evresi embriyo transferine göre, blastokist transferi ile canlı doğum oranları artmamıştır (169).

Embriyo transfer işlemi hasta litotomi pozisyonunda, dolu mesaneyle, transabdominal ultrason klavuzluğunda, transservikal yoldan yapılmalıdır(170). Transfer edilecek embriyo sayısına, çoğul gebelik riski de göz alınarak, anne yaşı, over rezervi, embriyoların dondurularak saklanabilirliği ve yasalara göre karar verilebilir.

2.9. Luteal Faz Desteği

Yardımcı üreme teknikleri içerisinde uygulanan protokoller veya anormal luteal fonksiyona neden olan hiperprolaktinemi, galaktore gibi medikal durumlarda, luteal faz süresince düşük LH düzeyleri, endometriumu implantasyona hazırlamaya ve gebeliğin erken döneminde gerekli olan luteal desteği sağlamaya yeterli olmayabilir. Herhangi bir siklusta kimin luteal faz desteğine ihtiyacının olacağı tam

olarak belirlenemeyeceği için, luteal faz desteği herkes için uygulanmalıdır (171,172).

Luteal faz desteğinde, progesteron, progesteron ve östrojen kombinasyonu, hCG ve GnRH agonistlerini içeren protokoller mevcuttur. Progesteronun ne zaman başlanacağı ve ne zamana kadar devam etmesi gerektiğine dair bir fikir birliği yoktur. Genelde OPU ya da embriyo transfer günü başlanıp, ilk saptanan pozitif B-HCG sonrası sekiz hafta kadar devamı önerilmektedir (173). Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ilk pozitif B-HCG testinden sonra verilen luteal desteğin gebeliklere ek katkısının olmadığı, abortus oranlarını değiştirmedeği görülmüştür (174).

Günlük pratikte ise 90 mg/gün şeklinde progesteron (vajinal bioadheziv jel), 100-800 mg/gün mikronize progesteron (vajinal kapsül, oral), 25-100 mg /gün mikronize progesteron (intramusküler), hCG 1000-5000 IU (parenteral), 20-40 mg/gün sentetik progesteron (didrogesteron, oral) kullanılabilir. Herhangi bir tedavinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir (175,176). OHSS riskinde artışa sebep olduğu için hCG rutin kullanımı önerilmemektedir (177). Oral mikronize progesteron ise yarı ömrü kısa, biyoyararlanımı düşük, yan etkileri sık olduğu için ilk basamakta rutin olarak önerilmemektedir. Parenteral mikronize progesteron ise oldukça iyi gebelik oranları olduğu için birçok klinisyen tarafından benimsenmiştir. Progesteron jel ve özellikle vajinal yoldan kullanılan mikronize progesteron luteal faz desteği için ilk basamakta önerilebilir (177,178).

2.10. Zayıf Ovaryan Yanıtlı Hastalarda Tedavi Seçenekleri

Gonadotropin stimülasyonuna zayıf over yanıtı veren hastalar, siklus iptali ve canlı doğum şansının azalması ile karşı karşıya olup, bu hasta popülasyonu infertilite uzmanları için büyük bir zorluktur.

Hastaların doğru bir şekilde tanımlanması ve canlı doğum oranlarının artırılması amacıyla 2011 yılında, ESHRE bünyesinde bir çalışma grubu tarafından tanımlama standardize edilmiş ve Bologna Kriterleri adı altında sunulmuştur (10)

Tablo 2.3. Bologna Kriterleri	
1. İleri maternal yaş (40 yaş ve üzeri) veya kötü over cevabı için herhangi bir risk faktörü (kemoterapi, ovaryan cerrahi öyküsü vb) varlığı	BU 3 TANI KRİTERİNDEN EN AZ İKİSİNİN OLMASI TANI KOYDURUR.
2. Daha önceden yapılan stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması	
3. Azalmış over rezerv testi varlığı (AFC $< 5-7$ ve/veya AMH < 1.2 ng/mL)	
❖ Ek olarak, gonadotropinlerle maksimum uyarıdan sonra zayıf over yanıtı alınan 2 siklus varlığında, tanı için diğer kriterlerin varlığı aranmaz.	

Azalmış over yanıtı olgularda, normal yanıtı olgulara kıyasla azalmış gebelik oranı görülür. Yaş ve toplanan oosit sayısı, kötü over yanıtı olguların gebelik oranlarını belirleyen en önemli iki prognostik faktördür (152,153). Yapılan bir çalışmada genç yaş kötü cevaplı olgularda gebelik oranı %13-35 arası iken ileri yaşta bu oranın %1.5-12.7 oranlarına düştüğü görülmüştür (12).

Bologna kriterlerinde zayıf yanıt veren hastaların çeşitli kategorileri ve farklı yönetimleri olmasına rağmen hepsi aynı başlık altında toplanmıştır. Hastaların yönetimlerini daha detaylı belirlemek ve Bologna Kriterlerindeki heterojenliği azaltmak için 2016 yılında POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) sınıflaması geliştirilmiştir (179).

Tablo 2.4. POSEIDON Sınıflaması	
Grup 1 ✓ <35 yaş ✓ Ovaryan rezerv parametreleri yeterli (AFC ≥ 5, AMH ≥ 1.2 ng/ml), ✓ Beklenmeyen kötü veya suboptimal ovaryan cevap (standart KOH sonrası subgrup 1a: <4 oosit, subgrup 1b: 4 – 9 oosit)	Grup 2 ✓ ≥ 35 yaş ✓ Ovaryan rezerv parametreleri yeterli (AFC ≥ 5, AMH ≥ 1.2 ng/ml) ✓ Beklenmeyen kötü veya suboptimal ovaryan cevap (standart KOH sonrası subgrup 2a:<4 oosit, subgrup 2b: 4-9 oosit)
Grup 3 ✓ < 35 yaş ✓ Stimülasyon öncesi ovaryan rezerv parametreleri kötü (AFC < 5, AMH <1.2 ng/ml)	Grup 4 ✓ ≥ 35 yaş ✓ Stimülasyon öncesi ovaryan rezerv parametreleri kötü (AFC <5, AMH <1.2 ng/ml)

POSEIDON sınıflamasında hastalar yaş, AFC ve/veya AMH ve önceden stimülasyon yapılmışsa ovaryan yanıtı dayanarak 4 ana gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma ile Bologna tanımlamasına göre daha homojen gruplar elde edebilmek, kişiye özel gonadotropin dozu belirlemek ve en az bir öploid blastosist transfer edebilmek için gerekli minimum oosit sayısına göre siklus yönetimi sağlamak amaçlanmıştır (11). Hastalar 35 yaş sınır alınarak, zayıf over yanıtı beklenen ve beklenmeyen ya da suboptimal over yanıtı özelliklerine göre 4 gruba ayrılmıştır (180).

POSEIDON grup 1 ve 2 hastalar over rezerv testleri iyi olduğu halde yanıtın kötü olduğu beklenmeyen ya da suboptimal over yanıtı hasta grubudur. Gerekli oosit elde etmek için yüksek dozda gonadotropin ve daha uzun süre stimülasyon

gerektirirler. Yetersiz yanıtın sebebi olarak düşük biyoaktivitesi olan LH varyantları veya FSH reseptör polimorfizmi düşünülmektedir (181). İndüksiyonun 5-8. günlerinde istenilen cevap sağlanamazsa, FSH dozu artırılabilir veya LH eklenebilir (182). Yetersiz yanıtın bir diğer sebebi olarak FSH başlangıç dozunun eşik değere ulaşamaması veya foliküllerin asenkron gelişmesi gösterilebilir. Bu amaçla hastaya antagonistlerle kombine stimülasyon öncesi östrojen, progestin veya oral kontraseptifler verilebilir (183).

POSEIDON grup 3 ve 4 hastalar ise ovaryan rezervi kötü olan, beklenen zayıf over yanıtı hastalardır. Bu hastalarda yüksek doz gonadotropinler kullanılarak antagonist protokol ve uygun hastalarda aynı ovaryan siklusa çift stimülasyon kabul edilen bir uygulamalardır. İleri yaş grup 4 hastalarda, tedaviye LH eklenmesi folikül gelişimi açısından ayrıca fayda sağlayabilir. Onkolojik nedenler gibi acil fertilité korunması gereken durumlarda ovaryan siklusun herhangi bir zamanında KOH başlanabilir, luteal faz stimülasyonu ve aynı siklusa çift stimülasyon da yapılabilir(184).

Azalmış over yanıtı hastalarda çeşitli tedavi protokolleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan protokol ise GnRH antagonist gonadotropin stimülasyon protokolüdür (185).

GnRH Agonist down regülasyonu ile gonadotropin stimülasyonu, uzun protokol, normal yanıtı hastalarda kullanılırken; aşırı ovaryan supresyon yapması ve bu nedenle foliküler yanıtı baskılaması nedeniyle, azalmış yanıtı hastalarda sıklıkla tercih edilmez. GnRH agonistleri ile uzun protokol yerine kısa, mikrod doz GnRH agonist flare, GnRH antagonist protokollerin tercih edilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (186). Yirmi iki randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir sistematik inceleme ve meta-analizde, uygulanan bu protokoller arasında zayıf yanıt veren hastalarda gebelik oranlarını arttırmaya yönelik bir öneride bulunabilmek için yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir (187). Zayıf yanıt verenlerde GnRH antagonist ve GnRH agonist kullanımını karşılaştıran ondört çalışmanın dahil edilerek yapıldığı bir meta-analizde ise, GnRH antagonist protokolde sürenin daha kısa ve kullanılan toplam gonadotropin miktarının daha az

olmasının bir avantaj sağladığı belirtilmiş fakat, siklus iptal oranları, toplanan oosit ve matur oosit sayıları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (188).

Azalmış over yanıtı hastalarda bir başka tedavi yöntemi olan letrozol, bir aromataz inhibitörü olup estradiol sentezini bloke ederek endojen gonadotropin sekresyonunu artırır ve intraovaryan androjenlerde artışa neden olup, granüloza hücrelerindeki FSH reseptörlerini artırarak, overlerin FSH'ya yanıtını yükseltir. Yapılan bir çalışmada GnRH antagonistlerle birlikte letrozol kullanımı mikrod doz GnRH agonist protokol ile karşılaştırılmış olup gebelik oranları benzer bulunmuştur (189).

Estradiol priming yapılan azalmış over yanıtı hastalarda ise yüksek seyreden FSH'ın düştüğü ve folliküllerin FSH duyarlılığının arttığı ve buna bağlı olarak klinik gebeliklerin biraz daha yüksek (RR:1.33, %95CI:1.02-1.72), siklus iptallerinin belirgin olarak daha az (RR:0.60, %95CI:0.45-0.78) olduğu bulunmuştur (183). Luteal estradiol uygulamasının folikül havuzu senkronizasyonunu iyileştirebilmesi bu sonuçta etkili olabilir.

Azalmış over yanıtı hastalarda, gonadotropin dozunun artırılması ile ilgili çalışmalarda dozun 300 IU üstüne çıkıldığında gebelik sonuçlarına ek katkısı olmadığı gösterilmiştir (190).

Azalmış over yanıtı olgularda LH eklenmiş protokoller incelendiğinde yüksek LH kadar, düşük LH'nın da önemli bir faktör olduğu görülmüştür. Düşük LH'nın oosit maturasyonu ve embriyo kalitesinde rolü olduğu görülmüştür. Tedavi protokolüne LH eklenmesi ile anlamlı bir fark izlenmemiştir (191). Ancak yapılan başka çalışmalarda ise canlı doğum oranlarının daha yüksek ve abortus oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (192) .

Growth Hormon ve gonadotropin protokolü uygulanan azalmış over yanıtı hastalarda gebelik oranının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (193,194). Ancak günümüzde, yapılan çalışma sayısı az olduğu için rutin tedavi yaklaşımına dahil edilmemiştir. Androjen eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar mevcuttur (195,196). Azalmış over yanıtı hastalarda modifiye

doğal siklus IVF denenebilir, ancak gebelik oranları düşük seyretmektedir (197,198).

Zayıf over yanıtı hastalar için en etkili stimülasyon protokolünün bulmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen günümüzde araştırılan tedavilerin çoğunun önerilebilmesi için, gebelik oranlarını iyileştirdiğine yönelik yeterli kanıt gösterilememiştir. Bu anlamda zayıf over yanıtı üreme tıbbındaki zorlu görevlerden biri olmaya devam etmektedir (186).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde gerçekleştirildi. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.05.2024 tarihinde çalışma için onay alındı (TBAEK – 351). Kasım 2017 – Mart 2024 tarihleri arasında kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) tedavisi sonrasında tek oosit toplanan ve ICSI uygulanan hastalar retrospektif taranarak çalışmaya dahil edildi. Oosit kriyopreservasyonu yapılan sikluslar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait demografik veriler, infertilite etiyolojileri, önceki tedavi öyküleri, KOH tedavisine ait bilgiler ve gebelik sonuçları tedavi dosyaları üzerinden elde edildi. FSH, LH, E2, AMH, HCG ve TPSS değerleri, elde edilen kümülüs ooforus kompleks (COC) ve matür metafaz II (MII) oosit sayıları, fertilizasyon oranları ve gelişen embriyo sayı ve kalitesine ait veriler ise elektronik veri tabanı üzerinden sağlandı.

Menstrasyonun 2-3. günlerinde başvuran hastaların bazal FSH, LH, E2, TSH ve prolaktin tetkikleri ardından TVUSG ile bazal endometrium kalınlıkları ve bilateral overlerdeki toplam AFC değerlendirildi. KOH uygulaması sırasında hastalarda CC+MPA (%34.9), GnRH antagonist (%29.2), MPA (%13.9), Letrozol+GnRH antagonist (13.2), doğal siklus IVF (%5.3), HRT+Trigger (2.8) ve GnRH Agonist (mikrodoz flare up) (%0.7) protokolleri uygulandı. Tedavi protokolü seçimi hastanın yaşı, kilosuna, bazal E2 ve FSH, AMH değerleri ile AFC gibi ultrasonografik muayenesine ve varsa önceki ovülasyon indüksiyonu yanıtına bakılarak belirlendi. Gonadotropin olarak rFSH (Gonal-f 450 IU/0.75 ml Merck Serono, İtalya) veya hMG (Merional, 150 IU im/sc, IBSA Institut Biochimique, İsviçre; Menopur, 150 IU im/sc, Ferring GmbH, Almanya) veya hMG ve rFSH birlikte kullanıldı. Gonadotropin başlangıç dozu hastanın yaşına, kilosuna, over rezervine ve varsa önceki ovülasyon indüksiyonu yanıtına bakılarak belirlendi. GnRH antagonistleri (Cetrotide 250 mcg sc, Pierre Fabre Medicament Production, Fransa) stimülasyonun 5-6. günlerinde sabit rejimle tedaviye eklenerek trigger gününe kadar devam edildi. Letrozol+ GnRH antagonist protokollerde letrozol (Femara 2,5mg, oral, Novartis Pharma Stein AG, İsviçre; Letu 2,5mg, oral)

gonadotropinlerle eş zamanlı başlandı. MPA sikluslarında ise MPA (Tarlusal 5mg, 2x1 oral, Deva Holding, Türkiye) gonadotropinlerle stimülasyonun ilk gününden itibaren tedaviye eklendi. CC+MPA protokollerde klomifen sitrat (Klomen 50mg, 2x1 oral, Koçak Farma, Türkiye), MPA ile eş zamanlı başlandı. Aralıklı kontrollerle hastaların E2 artışları, LH, progesteron değerleri, gelişen folikül sayısı ve boyutu değerlendirilerek gonadotropin dozu ve bir sonraki kontrol aralığı belirlendi. Ovulasyon tetiklemesi folikül boyutları 17-19 mm ulaştıktan sonra trigger olarak hCG (Ovitrelle, 250 µg, Merck Serono, İtalya) ve/veya Triptorelin asetat (Gonapeptyl, 0,2mg Ferring GmbH, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi.

OPU işlemi ise trigger uygulanmasından 34-36 saat sonra, sedasyon anestezi altında, serum fizyolojik ile vajen irriye edildikten sonra gerçekleştirildi. Folikül aspirasyon işlemi 16-17 G tek veya çift lümenli iğneler ile folikül içi basıncı 140 mmHg geçmeyecek şekilde gerçekleştirildi. Taze transferlerde OPU işleminin ertesi gününden itibaren vajinal progesteron (Crinone %8 jel, 2x90 mg Dendron Brands Limited, İngiltere veya Lutinus vajinal tablet, 3x100mg Ferring GmbH, Almanya) başlandı. OPU günü, 2-7 günlük ilişki yasağı sonrası mastürbasyonla elde edilen semen örnekleri steril kaplara alındı. Likefiye taze semen örnekleri DSÖ klavuzunda belirtilen standart semen kalite parametrelerine göre analiz edildi. Önceden dengelenmiş sperm yıkama solüsyonu (SpermRinse, Vitrolife, İsveç) ile 1:1 oranında dilüe edilen semen örnekleri 200 x g ile santrifüj edildi, süpernatanın uzaklaştırılmasını takiben 1 ml sperm yıkama solüsyonu ile resüspanse edilen pellet tekrar 200 x g ile santrifüj edildi. Nihai pellet 0,5 ml medyum ile 45 dakika %6 CO₂ inkübatörde yüzdürülerek süre sonunda izole edilen süpernatant son değerlendirme neticesinde fertilizasyon işlemlerine yönlendirildi. Embriyo kültür ortamlarının tamamı İVF paraffin yağı (Ovoil, Vitrolife, İsveç) kullanılarak hazırlandı. Folikül aspiratlarından izole edilen COC kültür ortamına (G-MOPS Plus, Vitrolife, İsveç) alındıktan sonra hassas iğneler yardımıyla fazla kümülüs hücrelerinden arındırılarak önceden dengelenmiş fertilizasyon medyumuna (G-İVF Plus, Vitrolife, İsveç) içeren kaplara alındı. İki saat inkübasyon sonrası enzimatik sindirme (Hyase, Vitrolife, İsveç) ve hassas pipetleme ile kümülüs ooforus ve korona radyata hücrelerinden ayrılan matur (M2) oositler G-MOPS solüsyonuna aktararak ICSI yöntemi ile fertilize edildi. Enjeksiyon yapılan oositler taze,

dengelenmiş ve insan serum albumin içeren 34 tek basamaklı time lapse mediumlarına (G-TL Plus, Vitrolife, İsveç) yerleştirildiler. Embriyolar 3. ya da 5. gün değerlendirmeye kadar aynı medyumda tutuldular.

Embriyolar ALPHA İstanbul mutabakatı değerlendirme sistemi kullanılarak incelendi (168). Bu inceleme sistemine göre blastosistin zona pellucida'dan (ZP) ayrılması Grade 1-4 olarak, hücre içi matriks'in (ICM) boyutu ve dizilimi ve trofoektoderm (TE) hücre sayısı ve dizilimi ise Grade A-C olarak sınıflandı. Elde edilen 5. gün embriyolarından Grade 3 ve 4 embriyolar yüksek kaliteli, Grade 1 ve 2 embriyolar düşük kaliteli olarak sınıflandırıldı. ICM boyutu ve dizilimi ve TE hücre sayısı ve dizilimine göre sınıflanan Grade A ve B embriyolar iyi kalite, Grade C embriyolar kötü kalite olarak sınıflandırıldı. 3. gün embriyolarından Grade 1 yüksek kalite, Grade 2 orta kalite, Grade 3 düşük kalite olarak sınıflandırıldı.

Taze embriyo transferine engel bir durum bulunmaması halinde GnRH antagonistlerinin uygulandığı sikluslarda, OPU sonrası 4-6. günlerde uygulandı. Taze ET uygulanan hastalarda OPU'nun ertesi günü başlanmış olan vajinal progesterona (rinone %8 jel, 2x90 mg ya da Lutinus vajinal tablet, 3x100mg) devam edilerek transfer gününden itibaren gün aşırı 50 mg intramusküler progesteron (Progestan 50mg im, Koçak Farma, Türkiye) tedaviye eklenildi. Taze embriyo transferi yapılmayan GnRH Antagonist sikluslarında ve MPA sikluslarında gelişen embriyo dondurularak saklandı. Donma ve çözündürme işlemi uygulanan ET ise öncesinde hormon replasman tedavisiyle (HRT) endometrium hazırlanarak gerçekleştirildi.

Embriyo transferi transabdominal USG eşliğinde, dolu mesane ile, litotomi pozisyonunda uygulandı. Öncelikle steril boş kateter ile servikal kanaldan kaviteye geçiş provası yapıldı, sonrasında 30 mikrolitre transfer kültür ortamı içerisinde embriyo katetere yüklenerek USG eşliğinde transfer gerçekleştirildi. Transfer edilen embriyonun gelişim gününe göre 9-12 gün sonra serum β - HCG ölçümü yapıldı. β - HCG sonucu > 10 mIU/mL olması ve iki gün sonrasındaki kontrolde artış gözlenmesi durumunda pozitif gebelik olarak tanımlandı. Gebelik saptanan olgular 2 hafta sonrasında TVUSG kontrolüne çağırıldı. Kontrol muayenesinde intauterin gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik olarak kabul edilirken, B-HCG pozitifliği sonrasında gestasyonel kese gelişmeyen ve B-HCG değerlerinde düşüş

saptanan olgular biyokimyasal gebelik olarak kabul edildi. Klinik gebeliğin 12. gebelik haftasından önce kaybı ise abortus olarak tanımlandı. Gebelerin rutin obstetrik takipleri kendi istekleri doğrultusunda hastanemiz ya da dış merkez gebe polikliniklerinde yürütüldü. Gebelik sonuçlarına, hastanemizde takipleri yapılan gebelerde hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden, diğer gebelerde ise telefonla görüşülerek ulaşıldı.

3.1. Verilerin Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Verinin normal dağılım göstermediği bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher Freeman Halton Exact Test ve Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.2. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilere erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Araştırma kayıtlara dayalı retrospektif bir özellik taşıması bakımından çalışmada ek bir tetkik istenmemiştir. Çalışmada kuruma ek yük getirecek herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmanın yürütüldüğü dönem içerisinde üniversitemiz kliniğinde fertilité koruyucu sikluslar haricinde toplam 5491 KOH siklusu gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda bu sikluslar içinde tek oosit toplanan 243 hasta ve 281 siklusa ait veriler incelenmiştir.

En genci 23, en yaşlısı 50 yaşında olan olguların yaş ortalaması $38,52 \pm 5,57$ yıldır. Çalışmada yer alan olguların ortalama ağırlığı $66,7 \pm 13,35$ kg ve ortalama BMI değeri $25,59 \pm 4,93$ kg/m² olarak ölçülmüştür. BMI sınıflandırılmasına bakıldığında, olguların yarısına yakınının (%50,9) normal kilolu oldukları, kilolu kategorisindeki olguların oranının %30,2 ve obez kategorisindeki olguların oranının ise %16,4 olduğu anlaşılmıştır. BMI sınıflandırmasına göre zayıf olarak nitelendirilen olguların oranı ise %2,5'dir. 1 ile 324 ay arasında değişen değerler alan infertilite süresinin ortalaması ise $47,90 \pm 50,79$ ay olmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

Değişkenler (n=281)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	38,52±5,57	39(36-42)	23-50
Kilo (kg)	66,7±13,35	63(58-74)	45-140
BMI (kg/m ²)	25,59±4,93	24,52(22,59-27,73)	17,43-52,69
İnfertilite Süresi (Ay)	47,90±50,79	27(12-60)	1-324
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
BMI Sınıflandırması			
Zayıf	7	2,5	
Normal	143	50,9	
Kilolu	85	30,2	
Obez	46	16,4	

Tablo 4.2'de çalışmada yer alan kadınların ve eşlerinin sigara kullanım istatistiklerine yer verilmiştir. Çalışmadaki kadınların %30,6'sı, kadınların eşlerinin

ise %43,4'ü sigara kullanmaktadır. Günlük ortalama sigara tüketimi adedi kadınlarda $10,88 \pm 6,67$ iken, eşlerinde $17,93 \pm 9,04$ olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.2. Hastanın ve Eşinin Sigara Kullanımı

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hastanın Sigara Kullanımı	281	86	30,6	
Hastanın Eşinin Sigara Kullanımı	281	122	43,4	
		Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Hastanın Günlük Sigara Tüketimi (adet)	86	$10,88 \pm 6,67$	10(5-15)	1-30
Hastanın Eşinin Günlük Sigara Tüketimi (adet)	122	$17,93 \pm 9,04$	20(10-20)	2-60

Çalışmada yer alan kadınlarda gravida sayısı maksimum 6 saptanır iken, paritenin aldığı maksimum değer 3 ve abortusun aldığı maksimum değer 4 olmuştur. Gravida ortalaması $0,63 \pm 1,03$ olan kadınlarda ortalama parite sayısı $0,18 \pm 0,48$ ve ortalama abortus sayısı $0,35 \pm 0,71$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gravida, Parite ve Abortus Sayıları

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Gravida Sayısı	281	$0,63 \pm 1,03$	0(0-1)	0-6
Parite Sayısı	280	$0,18 \pm 0,48$	0(0-0)	0-3
Abortus Sayı	281	$0,35 \pm 0,71$	0(0-1)	0-4

Menstruasyon düzeni parametrelerinin yer aldığı Tablo 4.4'e göre, düzenli menstruasyon görülen kadınların oranı %75,8'dir. Toplam 281 olgu arasında, düzensiz menstruasyon görülen 68 olgunun %88,2'sinde oligomenore, geriye kalan %11,8'inde ise amenore mevcuttur. Düzenli menstruasyon görülen 213 kadında ise menstruasyon döngüsü 21 ile 34 gün aralığındadır. Bu kadınlarda ortalama menstruasyon döngüsü $26,39 \pm 2,55$ gündür.

Tablo 4.4. Menstruasyon Düzeni

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Düzenli Menstruasyon	281		
Yok		68	24,2
Var		213	75,8
Düzensiz Menstruasyon Özelliği	68		
Amenore		8	11,8
Oligomenore		60	88,2
		Ort±SS	Med(IQR) Min-Max
Düzenli Menstruasyon Döngüsü (Gün)	213	26,39±2,55	27(25-28) 21-34

Kronik hastalığı olan olguların oranı %25,6'dır. Batın operasyonu geçmiş olan kadınlar %36,3 ve over cerrahi öyküsü olan kadınlar %12,1 oranını almıştır. Tüm olgular içerisinde yalnızca 3 kişide (%1,1) KT veya Pelvik RT öyküsü ve yalnızca 1'inde (%0,4) kromozomal anomali tanısı bulunmaktadır. Muayenede endometrioma saptanan kadınların oranı %5,3'tür. Geçmiş IVF tedavi öyküsü olan 94 olgu mevcut olup, bunlardan önceki tedavilerinde KOH sonrası kötü yanıt öyküsü saptanan olguların oranı %93,6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kronik Hastalık, Operasyon ve Ek Risk Faktörü Öyküsü

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kronik Hastalık Varlığı	281	72	25,6
Batın Operasyonu Öyküsü	281	102	36,3
Over Cerrahi Öyküsü	281	34	12,1
KT veya Pelvik RT Öyküsü	281	3	1,1
Bilinen Kromozomal Anomali Tanısı	281	1	0,4
Muayenede Mevcut Endometrioma	281	15	5,3
Kötü Yanıt Öyküsü	94	88	93,6

İnfertilite etiyolojisi dağılımlarının yer aldığı Tablo 4.6 incelendiğinde, en sık görülen infertilite etiyolojisinin %96,1 ile azalmış ovaryan rezerv olduğu anlaşılmaktadır. Erkek faktör infertilitesi görülen olguların oranı %19,6 iken, tubal

faktör infertilitesi tüm olguların %6'sında gözlenmiştir. Açıklanamayan infertilite ise yalnızca 1 olguda (%0,4) görülmüştür.

Tablo 4.6. İnfertilite Etiyolojisi

Değişkenler (n=281)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Azalmış Ovaryan Rezerv	270	96,1
Erkek Faktör	55	19,6
Açıklanamayan İnfertilite	1	0,4
Tubal Faktör	17	6,0

Tablo 4.7'de laboratuvar değerleri ile çalışmadaki sikluslarda uygulanan tedavilerin özellikleri hakkında istatistiki bilgiler verilmiştir. Hastalarda menstruasyonun 2-3. gününde bakılan kan tetkikleri ve utrason muayene ölçümleri: Bazal E2 $67,44 \pm 62,81$; bazal FSH $7,87 \pm 6,13$, bazal LH $14,46 \pm 10,19$ ve AFC $2,83 \pm 2,06$; bazal endometrial kalınlık $5,15 \pm 2,12$ saptanmıştır. Ayrıca hastaların ortalama AMH değerleri $0,33 \pm 0,36$ ve eşlerinin semen analizinde TPSS ortalama değerleri $64,28 \pm 75,66$ hesaplanmıştır.

Sikluslarda kullanılan gonadotropinlerin türleri ve kullanım oranları sırası ile recFSH+HMG %44,6, HMG %33,3, yalnız recFSH %17,4, recFSH+rec LH %4,7 saptanmıştır. KOH sürecinde kullanılan protokollerin oranları incelendiğinde, CC+MPA protokolü %34,9, GnRH antagonist protokolü %29,2, MPA protokolü %13,9, Letrozol+GnRH antagonist protokolü %13,2'dir. Başlangıç gonadotropin dozu ortalama $306,49 \pm 109,18$ iken, toplam gonadotropin dozu ortalaması $2899,13 \pm 1753,19$ olmuştur. Siklusların stimülasyon süresi 1 ile 21 gün arasında değişen değerlerde izlenmiş ve ortalama $8,84 \pm 3,85$ gün olarak gerçekleşmiştir. Kullanılan trigger türleri incelendiğinde ise olguların büyük bir bölümünde (%80,8) HCG ve GnRH Agonist birlikte (dual stimülasyon) kullanılmıştır. Yalnızca HCG triggeri kullanılan olguların oranı %11,7 iken yalnızca GnRH Agonist triggeri kullanılan olguların oranı %7,5'dir. Trigger uygulama gününde E2, LH, progesteron parametrelerine ilişkin yapılan ölçümlerde bu parametrelerin ortalamaları sırasıyla $426,13 \pm 328,52$; $10,75 \pm 29,73$; $0,94 \pm 2,31$ ve endometrial kalınlık ölçümleri ortalama $6,97 \pm 2,46$ mm değerlerini almıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların Bazı Laboratuvar Ölçümleri ve Tedavi Özellikleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
TPSS	281	64,28±75,66	45(18-90)	0-800
AFC	281	2,83±2,06	2(2-4)	1-10
AMH	167	0,33±0,36	0,19(0,06-0,54)	0-2,3
Bazal E2	281	67,44±62,81	44(27,7-82,9)	4-388
Bazal FSH	281	7,87±6,13	6,2(4-9,8)	0,2-46,7
Bazal LH	281	14,46±10,19	12(7,8-17,8)	0,05-61
Bazal Endometrial Kalınlık (mm)	274	5,15±2,12	4,95(3,1-6,1)	2-12,5
Gonadotropin Başlangıç Dozu	258	306,49±109,18	300(225-450)	75-450
Toplam Gonadotropin Dozu	258	2899,13±1753,19	2700(1500-3975)	150-9000
Toplam Stimülasyon Süresi (Gün)	258	8,84±3,85	8(6-11)	1-21
Trigger Günü E2	278	426,13±328,52	311(208-529)	22-2039
Trigger Günü LH	277	10,75±29,73	6(3,4-11)	0,06-349
Trigger Günü Progesteron	278	0,94±2,31	0,3(0,2-0,5)	0,01-22
Trigger Günü Endometrial Kalınlık (mm)	255	6,97±2,46	7(5-8,5)	0,1-14,5
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Gonadotropin Tipi	258			
RecFSH		45	17,4	
HMG		86	33,3	
RecFSH+HMG		115	44,6	
RecFSH+RecLH		12	4,7	
KOH Protokolü	281			
Doğal Siklus IVF		15	5,3	
MPA		39	13,9	
CC+MPA		98	34,9	
GnRH Antagonist		82	29,2	
Letrozol+GnRH Antagonist		37	13,2	
HRT+Trigger		8	2,8	
GnRH Agonist (Mikrodoz Flare Up)		2	0,7	
Trigger Türü	281			
HCG		33	11,7	
GnRH Agonist		21	7,5	
HCG+ GnRH Agonist		227	80,8	

Tek Oosit toplanan toplam 281 siklusun 206'sında (%73,3) M2 Oosit saptanmıştır. Söz konusu 206 siklusun %59,2'sinde uygulanan ICSI işlemi sonucunda normal fertilizasyon(2PN) gerçekleşmiştir. Normal fertilizasyon gerçekleşen toplam 122 zigotun 90'ından (%73,7) embriyo elde edilmiştir. Embriyolar ALPHA İstanbul mutabakatı değerlendirme sistemine göre derecelendirilmiştir. İyi, orta ve düşük olmak üzere iç kalite sınıfı belirlenerek aldıkları derecelere göre embriyolar ayrılmıştır. Bu ayrıma göre ise, embriyoların %25,6'sı iyi, %52,2'si orta ve %22,2'si düşük kaliteli sınıfta yer almıştır (Tablo 4.8).

Hastalara transfer edilen toplam embriyo sayısı 65'tir. Bu transferlerin %41,5'i taze transfer iken, geriye kalan %58,5'i donma-çözme transferidir. Transfer edilen embriyoların %64,5'i 3.gün embriyosu, %26,2'si ise 5.gün embriyosudur. Embriyo transfer sonuçlarına bakıldığında, transferi gerçekleştirilen 65 embriyonun 8'inde (%12,3) klinik gebelik izlenir iken (biyokimyasal ve ektopik gebelik saptanan olgu olmamıştır), 57'sinde (%87,7) B-HCG negatif saptanmıştır. Son olarak, klinik gebeliğin gerçekleştiği 8 olgunun %50'inde spontan abortus, %12,5'inde ise medikal abortus gerçekleşmiştir. Canlı doğumun (tümü term doğum) gerçekleştiği klinik gebelik oranı ise %37,5'tir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Oosit, Fertilizasyon, Embriyo, Transfer ve Gebelik Bilgileri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Toplanan Oosit	281		
M2 Oosit		206	73,3
ICSI İşlemi	206		
Normal Fertilizasyon(2PN)		122	59,2
Elde Edilen Embriyolar	122	90	73,7
Embriyo Kalite Grupları	90		
İyi		23	25,6
Orta		47	52,2
Düşük		20	22,2
Transfer Edilen Embriyolar	65		
Taze Transfer		27	41,5
Donma-Çözme Transfer		38	58,5
Embriyo Transfer Aşaması	65		
D2		4	6,2
D3		42	64,5
D4		2	3,1
D5		17	26,2
Embriyo Transfer Sonucu	65		
Gebelik Yok		57	87,7
Biyokimyasal Gebelik		0	0,0
Klinik Gebelik		8	12,3
Gebelik Sonucu	8		
Spontan Abortus		4	50,0
Medikal Abortus		1	12,5
Term (Canlı) Doğum		3	37,5

Çalışmada ele alınan olgular yaşlarına göre <35 , ≥ 35 - <40 ve ≥ 40 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmanın bu bölümünden itibaren söz konusu 3 grupta belirli parametrelerin istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçlarına yer verilmektedir.

Yaş gruplarına göre demografik özellikler irdelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 4.9’da sunulmuştur. Buna göre, yaş grupları arasında BMI skoru ($p=0,023$) ve BMI sınıflandırması ($p=0,010$) parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Anlamlı farklılığın hangi yaş grupları arasında olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesine başvurulmuştur. İleri analiz

sonuçlarına göre, 40 yaş altındaki kadınların BMI skorları daha düşük saptanmış olup; 40 yaş ve üzeri kadınlara BMI skorlarının [25,54(23,07-27,97)], ≥ 35 - <40 yaş grubunda yer alan kadınlara [23,44(21,61-26,84)] göre, anlamlı şekilde yüksek olduğu anlaşılmıştır. BMI sınıflandırmasında ise, gruplar arası anlamlı farklılığın görüldüğü alt kategoriler normal ve kilolu kategorileri olmuştur. Buna göre, ≥ 35 - <40 yaş grubu kadınlarda normal BMI kategorisinde yer alanların oranı (%63,6), 40 yaş ve üzeri gruptaki kadınlara (%39,7) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 40 yaş ve üzeri kadınlardaki kilolu kategorisinde yer alma oranı (%38,9) da, ≥ 35 - <40 yaş arasında yer alan kadınlara (%18,2) göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Tablo 4.9'da yer alan diğer parametrelerden kilo ($p=0,137$) ve infertilite süresi ($p=0,346$) ise gruplarda istatistiki açıdan benzerlikler göstermiştir. ≥ 35 - <40 yaş grubunda 30(12-84) ay olan infertilite süresi 35 yaş altı grubunda 25,5(12-48) ay ve 40 ve üzeri yaş grubunda 24(12-60) ay olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.9. Yaş Gruplarına Göre Biyolojik Özellikler

Değişkenler (n=281)	Yaş Grupları			p	Post-Hoc Sonuçları			Analiz
	<35 (n=56)	≥ 35 -<40 (n=99)	≥ 40 (n=126)		p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}	
Kilo (kg)	65(55,5-73)	61(57-72)	68(58-74)	0,137 ^k	-	-	-	
BMI (kg/m ²)	24(22,03-27,85)	23,44(21,61-26,84)	25,54(23,07-27,97)	0,023^k	>0,999	0,589	0,019	
İnfertilite Süresi (Ay)	25,5(12-48)	30(12-84)	24(12-60)	0,346 ^k	-	-	-	
BMI Sınıflandırması	0,010*							
Zayıf	1(1,8) ^a	2(2) ^a	4(3,2) ^a					
Normal	30(53,6) ^{a,b}	63(63,6) ^b	50(39,7) ^a					
Kilolu	18(32,1) ^{a,b}	18(18,2) ^b	49(38,9) ^a					
Obez	7(12,5) ^a	16(16,2) ^a	23(18,3) ^a					

^kKruskal-Wallis H Test, Med(IQR)

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: <35 yaş

2: ≥ 35 - <40 yaş

3: ≥ 40 yaş

Yaş gruplarına göre çalışmada yer alan kadınlar ve eşlerinin sigara kullanım bilgileri analiz sonuçları Tablo 4.10'da yer almaktadır. Kadınların sigara kullanımı yaş gruplarına göre istatistiksel açıdan benzerken ($p=0,442$), eşlerin sigara kullanımı yaş gruplarında anlamlı şekilde farklılaşmaktadır ($p=0,007$). <35 yaş grubunda yer alan kadınların eşlerinin sigara kullanma oranı (%55,4), 40 ve üzeri yaş grubundaki kadınların eşlerinin sigara kullanım oranlarına göre (%33,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Günlük tüketim skorları ise hem kadınlar için hem de eşleri için yaş gruplarında istatistiki açıdan benzer değerler almıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Yaş Gruplarına Göre Hasta ve Eşinin Sigara Kullanımı

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Yaş Grupları			p
		<35	≥35-<40	≥40	
Hastanın Sigara Kullanımı	56/99/126	16(28,6)	35(35,4)	35(27,8)	0,442*
Hastanın Eşinin Sigara Kullanımı	56/99/126	31(55,4) ^a	49(49,5) ^a	42(33,3) ^b	0,007*
Hastanın Günlük Sigara Tüketimi (adet)	16/35/35	10(5-15)	10(10-20)	10(4-10)	0,090 ^k
Hastanın Eşinin Günlük Sigara Tüketimi (adet)	31/49/42	15(10-20)	20(15-20)	20(10-20)	0,219 ^k

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Gravida sayısı ($p=0,022$) ve parite sayısı ($p=0,001$) yaş gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterirken, abortus sayısı yaş gruplarında benzer skorlar almıştır ($p=0,461$; Tablo 4.11). Anlamlı farklılıklar saptanan gravida ve parite parametrelerinde söz konusu anlamlılığın <35 yaş grubu ile 40 ve üzeri yaş grupları arasında olduğu görülmüştür. Her iki parametrede de, 40 yaş ve üzeri kadınların aldıkları skorlar, <35 yaş grubunda yer alan kadınların aldığı skorlara göre anlamlı şekilde daha yüksektir.

Tablo 4.11. Yaş Gruplarına Göre Gravida, Parite ve Abortus Sayıları

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Yaş Grupları			p	Post-Hoc Sonuçları		Analiz
		<35	≥35- <40	≥40		p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Gravida Sayısı	56/99/126	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0,022^k	0,078	0,021	>0,999
Parite Sayısı	56/99/125	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0,001^k	0,262	0,001	0,056
Abortus Sayısı	56/99/126	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0,461 ^k	-	-	-

^kKruskal-Wallis H Test, Med(IQR)

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: <35 yaş

2: ≥35- <40 yaş

3: ≥40 yaş

Yaş gruplarına göre menstruasyon düzenleri Tablo 4.12 de gösterilmiştir. Düzenli menstruasyon görülme sıklığı 40 ve üzeri yaş grubunda yer alan kadınlarda %81, ≥35- <40 yaş arası gruptaki kadınlarda %77,8 ve <35 yaş grubundaki kadınlarda %60,7 olarak ölçülmüştür. Yapılan analiz sonuçlarına göre, yaş gruplarında anlamlı farklılıkların saptandığı düzenli menstruasyon sıklığı (p=0,011) 40 ve üzeri yaş grubundaki kadınlarda, <35 yaş grubundaki kadınlara göre anlamlı şekilde yüksektir. Diğer menstruasyon parametreleri ise yaş gruplarında benzer oranlar ve skorlar almıştır. Amenore ve oligomenore görülme oranları yaş grupları arasında değişiklik gösterse de aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,066). Düzenli menstruasyon döngüsü süreleri de yaş ilerledikçe kısalmış olsa da, yaş grupları arasındaki bu farklılıklar yine istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemektedir (p=0,750).

Tablo 4.12. Yaş Gruplarına Göre Menstruasyon Düzeni

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Yaş Grupları			p
		<35	≥35-<40	≥40	
Düzenli Menstruasyon	56/99/126				0,011*
Yok		22(39,3) ^a	22(22,2) ^{a,b}	24(19) ^b	
Var		34(60,7) ^a	77(77,8) ^{a,b}	102(81) ^b	
Düzensiz Menstruasyon	22/22/24				0,066*
Özelliği					
Amenore		4(18,2)	4(18,2)	0(0)	
Oligomenore		18(81,8)	18(81,8)	24(100)	
Düzenli Menstruasyon	34/77/102	28(25-28)	27(25-28)	26(25-28)	0,750 ^k
Döngüsü (Gün)					

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)**Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n(%)*.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farklı temsil etmektedir.

Kronik hastalık, operasyon ve ek risk faktörü öykülerinin tamamı yaş gruplarına göre istatistiki açıdan benzer oranlar almıştır ($p>0,05$; Tablo 4.13). Kronik hastalık varlığı, batin operasyonu öyküsü, over cerrahi öyküsü, KT veya Pelvik RT öyküsü ve kötü yanıt öyküsü, ≥ 35 - <40 yaş grubu kadınlarda diğer iki gruptaki kadınlara göre daha yüksek oranlar almıştır. Kromozomal anomali tanısı ve muayenede endometrioma varlığı ise <35 yaş grubu kadınlarda daha yüksek oranlara sahiptir. Ancak bu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.13. Yaş Gruplarına Göre Kronik Hastalık, Operasyon ve Ek Risk Faktörü Öyküsü

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Yaş Grupları			p
		<35 (n=56)	≥35-<40 (n=99)	≥40 (n=126)	
Kronik Hastalık Varlığı	56/99/126	13(23,2)	28(28,3)	31(24,6)	0,738*
Batin Operasyonu Öyküsü	56/99/126	14(25)	42(42,4)	46(36,5)	0,095*
Over Cerrahi Öyküsü	56/99/126	6(10,7)	15(15,2)	13(10,3)	0,511*
KT veya Pelvik RT Öyküsü	56/99/126	0(0)	3(3)	0(0)	0,092*
Kromozomal Anomali Tanısı	56/99/126	1(1,8)	0(0)	0(0)	0,199*
Muayenede Endometrioma	Mevcut 56/99/126	6(10,7)	5(5,1)	4(3,2)	0,123*
Kötü Yanıt Öyküsü	20/25/49	17(85)	24(96)	47(95,9)	0,193*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, *n(%)*.

Tablo 4.14'te görülen infertilite etiyolojisi parametreleri arasında yaş gruplarına göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek parametre erkek faktör parametresidir ($p=0,005$). Erkek faktörü, ≥ 35 - <40 yaş grubu kadınlarda (%30,3), 40 ve üzeri yaş grubundaki kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek görülmektedir. Azalmış ovaryan rezerv ve açıklanamayan infertilite parametreleri <35 yaş grubunda, tubal faktörü ise, ≥ 35 - <40 yaş grubunda daha yüksek görülme sıklığına sahip olsa da, bu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığı ifade etmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Yaş Gruplarına Göre İnfertilite Etiyolojisi

Değişkenler	Yaş Grupları			p
	<35 (n=56)	≥ 35 - <40 (n=99)	≥ 40 (n=126)	
Azalmış Ovaryan Rezerv	55(98,2)	94(94,9)	121(96)	0,613*
Erkek Faktör	8(14,3) ^{a,b}	30(30,3) ^b	17(13,5) ^a	0,005*
Açıklanamayan İnfertilite	1(1,8)	0(0)	0(0)	0,199*
Tubal Faktör	2(3,6)	8(8,1)	7(5,6)	0,550*

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tablo 4.15'te yer alan laboratuvar değerleri arasında yaş gruplarına göre anlamlı farklılıkların görüldüğü iki parametre TPSS ($p=0,019$) ve bazal E2 ($p=0,040$) değerleridir. Söz konusu iki parametrede anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla yapılan Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi sonucunda, bazal E2 parametresindeki anlamlılık ortadan kalkmıştır. Bu ileri analiz sonuçlarına göre, TPSS değerleri 40 ve üzeri yaş grubunda, ≥ 35 - <40 yaş grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

Tablo 4.15. Yaş Gruplarına Göre Bazı Laboratuvar Ölçümleri ve Tedavi Özellikleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Yaş Grupları			p	Post-Hoc Sonuçları		Analiz
		<35	≥35- <40	≥40		p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
TPSS	56/99/126	50(25,5-84)	33(9,2-89)	50(23-95)	0,019^k	0,234	>0,999	0,018
AFC	56/99/126	2(1,5-3,5)	2(2-4)	2(2-4)	0,652 ^k	-	-	-
AMH	41/68/58	0,23(0,06-0,54)	0,19(0,07-0,56)	0,18(0,05-0,5)	0,721 ^k	-	-	-
Bazal E2	56/99/126	39(27,3-81,79)	41,3(24-61,8)	48(31,7-99)	0,040^k	>0,999	0,286	0,051
Bazal FSH	56/99/126	6(3,65-12,65)	6,2(4,2-8,8)	6,55(4-9,7)	0,758 ^k	-	-	-
Bazal LH	56/99/126	10,65(6,35-22,4)	12,4(8,5-16,8)	12(7,6-17,8)	0,765 ^k	-	-	-
Bazal Endometrial Kalınlık	55/96/123	5(4-7)	4,75(3-6,25)	4,5(3,1-6)	0,274 ^k	-	-	-
Gonadotropin Başlangıç Dozu	50/94/114	300(150-375)	300(300-450)	300(225-450)	0,100 ^k	-	-	-
Toplam Gonadotropin Dozu	50/94/114	2850(2025-4050)	2700(1800-4050)	2700(1500-3600)	0,176 ^k	-	-	-
Toplam Stimülasyon Süresi (Gün)	50/94/114	9(7-12)	9(7-11)	8(6-10)	0,164 ^k	-	-	-
Trigger Günü E2	55/99/124	251(165-434)	339(216-529)	318(215-550)	0,160 ^k	-	-	-
Trigger Günü LH	55/99/123	5,3(2,8-10)	5,9(2,7-11)	6,4(4-11)	0,174 ^k	-	-	-
Trigger Günü Progesteron	55/99/124	0,3(0,18-0,6)	0,3(0,2-0,5)	0,3(0,2-0,6)	0,986 ^k	-	-	-
Trigger Günü Endometrial Kalınlık (mm)	50/89/116	7(5,9-8,8)	6,9(5,6-8,5)	6,7(5-8,45)	0,180 ^k	-	-	-
Gonadotropin Tipi	50/94/114				0,108*			
RecFSH		12(24)	18(19,1)	15(13,2)				
HMG		18(36)	31(33)	37(32,5)				
RecFSH+HMG		19(38)	44(46,8)	52(45,6)				
RecFSH+RecLH		1(2)	1(1,1)	10(8,8)				
KOH Protokolü	56/99/126				0,369*			
Doğal Siklus IVF		2(3,6)	4(4)	9(7,1)				
MPA		9(16,1)	16(16,2)	14(11,1)				
CC+MPA		17(30,4)	32(32,3)	49(38,9)				
GnRH Antagonist		18(32,1)	32(32,3)	32(25,4)				
Letrozol+GnRH		5(8,9)	13(13,1)	19(15,1)				
Antagonist								
HRT+Trigger		4(7,1)	1(1)	3(2,4)				
GnRH Agonist		1(1,8)	1(1)	0(0)				
(Mikrodoz Flare Up)								
Trigger Türü	56/99/126				0,051*			
HCG		9(16,1)	10(10,1)	14(11,1)				
GnRH Agonist		6(10,7)	2(2)	13(10,3)				
HCG+ GnRH		41(73,2)	87(87,9)	99(78,6)				
Agonist								

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)**Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1:<35yaş

2: ≥35- <40 yaş

3: ≥40 yaş

Laboratuvar değerleri ve tedavi parametreleri içerisinde anlamlı bir farklılık saptanmamış olsada, <35 yaşı grubunda AMH, bazal endometrial kalınlık, toplam gonadotropin dozu ve trigger günü endometrial kalınlık parametreleri diğer yaşı gruplarına göre daha yüksek ortanca değerler almıştır. AFC, gonadotropin başlangıç dozu, toplam stimülasyon süresi ve trigger gn E2 ≥ 35 - <40 yaşı grubundaki kadınlarda; bazal FSH, bazal LH, trigger günü LH ve trigger günü progesteron ölçümleri ise 40 ve üzeri yaşı grubundaki kadınlarda diğer iki yaşı grubuna göre daha yüksek ortanca değerlerde saptanmıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemiştir ($p>0,05$; Tablo 4.15).

Tablo 4.15'te yer alan diğer tedavi parametrelerinden gonadotropin türü ($p=0,108$), KOH protokolü ($p=0,369$) ve trigger tipi ($p=0,051$) parametreleri de yaşı grupları arasında istatistiki açıdan benzer oranlar almıştır. Gonadotropin tiplerinde RecFSH ve HMG <35 yaşı grubunda, recFSH+ HMG birlikteliği ≥ 35 - <40 yaşı grubunda ve recFSH+ recLH içeren preperat kullanımı ise 40 ve üzeri yaşı grubunda daha yüksek oranlarda uygulanmıştır. KOH protokollerinden ise doğal siklus IVF, CC+MPA ve Letrozol+GnRH antagonist protokolleri 40 ve üzeri yaşı grubunda; MPA, GnRh Antagonist protokolleri ≥ 35 - <40 yaşı grubunda; HRT+Trigger ve GnRh agonist protokolleri ise <35 yaşı grubunda daha çok uygulanmıştır. Son olarak, trigger trlerinden HCG ile GnRH agonist <35 yaşı grubunda, HCG+ GnRH agonist birlikteliği (dual trigger) ise, ≥ 35 - <40 yaşı grubunda daha fazla kullanılmıştır (Tablo 4.15).

Yaşı gruplarına göre toplanan oosit, fertilizasyon, elde edilen embriyo, yapılan embriyo transferi ile transfer ve gebelik sonucu bilgileri Tablo 4.16 da gösterilmiştir. Tabloda yer alan parametrelerinin tamamı yaşı gruplarında istatistiksel açıdan benzer oranlar almıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Yaş Gruplarına Göre Oosit, Fertilizasyon, Embriyo, Transfer ve Gebelik Bilgileri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Yaş Grupları			p
		<35	≥35-<40	≥40	
Toplanan Oosit	56/99/126				0,913*
M2 Oosit		41(73,2)	74(74,7)	91(72,2)	
ICSI İşlemi	41/74/91				0,209*
Normal		25(61)	49(66,2)	48(52,7)	
Fertilizasyon(2PN)					
Embriyo Kalite Grupları	18/39/33				0,109*
İyi		2(11,1)	13(33,3)	8(24,2)	
Orta		11(61,1)	15(38,5)	21(63,6)	
Düşük		5(27,8)	11(28,2)	4(12,1)	
Transfer Edilen Embriyolar	10/26/29				>0,999*
Taze Transfer		4(40)	11(42,3)	12(41,4)	
Donma-Çözme		6(60)	15(57,7)	17(58,6)	
Transfer					
Embriyo Transfer Aşaması	10/26/29				0,097*
D2		2(20)	2(7,7)	0(0)	
D3		4(40)	16(61,5)	22(75,9)	
D4		1(10)	1(3,8)	0(0)	
D5		3(30)	7(26,9)	7(24,1)	
Embriyo Transfer Sonucu	10/26/29				0,054*
Gebelik Yok		7(70)	22(84,6)	28(96,6)	
Biyokimyasal		0(0)	0(0)	0(0)	
Gebelik					
Klinik Gebelik		3(30)	4(15,4)	1(3,4)	
Gebelik Sonucu	3/4/1				0,486*
Spontan Abortus		1(33,3)	3(75)	0(0)	
Medikal Abortus		1(33,3)	0(0)	0(0)	
Term (Canlı)		1(33,3)	1(25)	1(100)	
Doğum					

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Yaş gruplarında %72 ile %75 aralığında değerler aldığı görülen M2 oosit oranı, ≥ 35 - <40 yaş grubunda (%74,7) olup, <35 yaş grubunda %73,2; 40 ve üzeri yaş grubunda ise %72,2 görülmüştür. ICSI işlemi sonrasında normal fertilizasyon(2PN) gerçekleşme oranı da yine ≥ 35 - <40 yaş grubunda %66,2 ile en yüksek değerine ulaşmıştır. Toplanan M2 oosit sayısına göre normal fertilizasyon (2PN) oranlarına bakıldığında, <35 yaş grubunda %61 (41 olgunun 25'inde); ≥ 35 - <40 yaş grubunda %66,2 (47 olgunun 49'unda) ve 40 ve üzeri yaş grubunda %52,7 (91 hastanın 48'i) saptanmıştır.

Elde edilen toplam 90 embriyonun %20'si <35 yaş grubunda iken, %43'ü ≥ 35 -<40 yaş grubunda ve %36'sı da 40 ve üzeri yaş grubunda yer almaktadır. Bu embriyolardan iyi kalite sınıfında yer alanların oranı ≥ 35 - <40 yaş grubunda, diğer iki yaş grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu yaş grubundaki 39 olgunun 13'ünde (%33,3) embriyo kalitesi iyi olarak nitelendirilirken, bu oran <35 yaş grubunda %11,1 (18 olgunun 2'si) ve 40 ve üzeri yaş grubunda %24,2 (33 olgunun 8'i) olarak hesaplanmıştır. Orta kalite sınıfında yer alan embriyoların oranı ise en fazla 40 ve üzeri yaş grubunda görülmüştür (%63,6). Son olarak, düşük kalite embriyo görünürlüğü de yine ≥ 35 - <40 yaş arasındaki kadınlarda en yüksek orana (%28,2) ulaşmıştır.

Embriyo transferi yapılan 65 olgunun, yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, %15'i <35 yaş grubunda, %40'ı ≥ 35 - <40 yaş grubunda, %44'ü ise 40 ve üzeri yaş grubunda izlenmiştir. Embriyo transferi yapılan olgulardan <35 yaş grubundaki 10 olgunun %60'ı donma-çözme transfer, %40'ı taze transfer; ≥ 35 - <40 yaş grubundaki 26 olgunun %57,7'si donma-çözme transfer, %42,4'ü taze transfer ve 40 ve üzeri yaş grubunda 29 olgunun %58,6'sı donma-çözme transfer, %41,4'ü taze transfer işlemidir. Tüm yaş gruplarında embriyo transferleri en yoğun şekilde 3. günde (D3) gerçekleştirilmiştir. <35 yaş grubunda yer alan olguların %40'ında, ≥ 35 - <40 yaş grubundaki olguların %61,5'inde ve 40 ve üzeri yaş grubundaki olguların ise %75,9'unda embriyo transferi D3'te yapılmıştır. D2, D4 ve D5 zamanlarında embriyo transferi yapılma oranları ise <35 yaş grubundaki kadınlarda diğer yaş gruplarına göre daha yüksek oranlar almıştır.

Embriyo transferi gerçekleştirilen toplam 65 olgudan 8'inde (%12,3) klinik gebelik saptanmıştır. Embriyo transferi başına klinik gebelik oranları, <35 yaş grubunda %30 (10 olgunun 3'ü); ≥ 35 - <40 yaş grubunda %15,4 (26 olgunun 4'ü); 40 ve üzeri yaş grubunda %3,4 (29 olgunun 1'i) saptanırken, yaş gruplarında yer alan diğer kadınlarda gebelik saptanmamıştır.

Klinik gebelik saptanan toplam 8 olgunun 3'ünde canlı ve term doğum gerçekleşmiş, bu olguların 3'ü <35 yaş grubunda; 4'ü ≥ 35 - <40 yaş grubunda ve 1'i ise 40 ve üzeri yaş grubundadır. <35 yaş grubunda yer alan 3 klinik gebeliğin 1'inde (%33,3) ve ≥ 35 - <40 yaş grubunda yer alan 4 klinik gebeliğin 3'ünde (%75) spontan abortus izlenmiştir. Medikal abortus görülen tek olgu <35 grubundadır.

Embriyo transferi gerçekleştirilen toplam 65 olgudan 3'ünde (%4,6) canlı ve term doğum gerçekleşmiş, bir başka deyişle eve bebek götürülmüştür. Yaş gruplarına göre embriyo transferi başına canlı doğum oranlarına bakıldığında, <35 yaş grubunda %10 (10 olgunun 1'i); ≥ 35 - <40 yaş grubunda %3,8 (26 olgunun 1'i); 40 ve üzeri yaş grubunda %3,4 (29 olgunun 1'i) saptanmıştır.

Tablo 4.16 da yer alan veriler ve bu verilerden elde edilen M2 oosit oranı, M2 oosit sayısına göre normal fertilizasyon(2PN) oranı, embriyo transferi başına klinik gebelik ve canlı doğum oranı gibi kriterler de yaş gruplarına göre analiz edildiğinde sonuçlar istatistiki olarak anlamlı bir farklılığa işaret etmemiştir (($p>0,05$)).

Çalışmamızda klinik gebelik saptanan toplam 8 olgu ayrıca incelendiğinde, olguların 3'ü <35 yaş grubunda, 4'ü ≥ 35 - <40 yaş grubunda, 1'i 40 ve üzeri yaş grubunda; transfer edilen embriyoların 5'i iyi kalite, 2'si orta kalite, 1'i düşük kaliteli izlenmiştir. Ayrıca tüm embriyolar donma çözme transferi olup bunların 3 tanesi 5.gün embriyosu, 5 tanesi 3.gün embriyosudur. Bu gebeliklerin 4 tanesi ilk trimester spontan abortus ile, 1tanesi ikinci trimester medikal abortus ile (dandy walker anomalisi nedeniyle) ve 3 tanesi term canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Term canlı doğumların ise, tamamı 3. gün embriyosu olup; 2'si iyi kalitede, 1'i orta kalitede ve her biri 3 yaş grubunun birinde izlenmiştir.

Çalışmamızda 34 hastada 1'den fazla siklusta tek oosit toplanmıştır. Tek oosit toplanan siklusların yaş gruplarına göre dağılımı, <35 yaş grubunda 5kişi-10 siklus, ≥ 35 - <40 yaş grubunda 12kişi-20 siklus, 40 ve üzeri yaş grubunda 17 kişi-37 siklus şeklinde izlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Yardımcı üreme teknolojilerindeki gelişmeler ve uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine rağmen en iyi şartlarda bile zayıf yanıt veren hastaların bazılarında sadece tek bir oosit elde edilir. İnfertilite tedavisi verilen hastalarda zayıf ovaryan yanıt görülme oranı %5,6 ile %35,1 arasında bildirilmiştir (199). On dokuz çalışmanın dahil edildiği bir sistematik incelemede, gebelik oranlarının normal yanıt verenlerle karşılaştırıldığında zayıf yanıt verenlerde belirgin düşük olduğu (%34,5'e karşı %14,8), zayıf yanıt verenlerde ise yaşın ilerlemesiyle (gençlerde %13,0-35 iken, ileri yaşta %1,5-12,7) ve toplanan oosit sayısının azalması ile tek oosit toplananlarda %0-7 ye kadar düştüğü (dört oosit ile %11,5-18,6) gösterilmiştir (12).

İnfertilite tedavisi sürecinde en ağır psikolojik ve mali yükleri yüklenen zayıf yanıt veren hasta grubunun en uç noktasında yer alan tek oosit toplanan hastalarda yapılan, literatürde yalnızca dört çalışmanın yer aldığı görülmüştür (4,13–15). Bu çalışmalardan ikisinde(13,14), konvansiyonel IVF ile ICSI sonuçları infertilitede erkek faktörü (MF) olup olmamasına göre belirlenen üç grup arasında (NMF-IVF, NMF-ICSI ve MF-ICSI) karşılaştırılmış ve iki çalışmada da fertilizasyon oranları benzer bulunmuş, ayrıca gebelik sonuçlarında (13) ve oosit başına canlı doğum oranlarında (14) da fark saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada Gozlan ve ark. konvansiyonel IVF ile ICSI sonuçlarını semen kalitesi uygun ve düşük olan çiftlerden oluşan iki grup arasında karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda semen kalitesi düşük olan grupta ICSI ile daha yüksek fertilizasyon oranı saptanırken, siklus başına gebelik oranı açısından her iki teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (4). Son olarak Pisaturo ve meslektaşları ise günümüzde giderek artan ve yaygınlaşan ICSI kullanımı ile geri planda kalan, konvansiyonel IVF ile ilişkili korkuları yenebilmeyi amaçlayan çalışmalarında, sadece bir oosit elde edilen ve eşinin semen analizi normal olan kadınlarda

konvansiyonel IVF ile fertilizasyon oranını araştırmış ve referans değerin altında olsa bile, konvansiyonel IVF ile fertilizasyon oranının Viyana Konsensusu'nun minimum yeterlilik eşiğini (%60) aştığını saptamıştır (15).

Çalışmamızda ise, tek oosit toplanan hastalarda ICSI sonuçları değerlendirilmiş olup; YÜT sonuçları üzerindeki erkek faktörü varlığı, ICSI işlemi ile bertaraf edildiğinden bir kriter olarak alınmamıştır. Oosit vitrifikasyon ve çözme işlemlerinin yaratabileceği potansiyel hasarı dışlamak için ise oosit kriyoprezervasyon işlemleri çalışma dışında tutulmuştur.

Bologna kriterleri ve POSEIDON sınıflandırması göz önüne alındığında, zayıf ovaryan yanıtta etkili olan ilk ve en önemli kriter yaş olarak görülmektedir. İkinci olarak ise yaş ile direkt ilişkili olan, fakat yaştan bağımsız çeşitli risk faktörlerinden de etkilenebilen azalmış ovaryan rezerv gelmektedir. (10,179).

Yaş ve over rezervine göre bir POSEIDON grubunda yer alan ve çoğunluğu ileri yaşta bulunan çalışma grubumuz, tek oosit toplanan 281 siklus, ileri yaşta daha detaylı danışmanlık sağlayabilmek amacı ile Bologna Kriterleri ve POSEIDON sınıflamasının birlikte değerlendirilmesiyle, 35 ve 40 yaş iki cut-off değeri alınarak; <35, ≥35- <40 ve ≥40 olmak üzere üç yaş grubuna ayrılmış ve analiz yapılmıştır.

İnfertil çiftlere yaşa göre sınıflandırılmış prognoz verilmesinin önemini vurgulayan bir çalışma da, Malchau SS ve ark.'nın 2007 ile 2010 yılları arasında yapmış olduğu bir kayıt tabanlı Danimarka ulusal kohort çalışmasıdır. Bu çalışmanın verilerine göre, 5 yıllık takibi yapılan 5165 infertil çiftin 5 yıl içindeki, infertilite tedavisi ve doğal yollarla doğum oranları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde <35 yaş, 35-39 yaş ve ≥40 yaş kadınlarda, sırasıyla %80, %60 ve %26 saptanmıştır (200).

Tek oosit toplanan hasta gruplarında yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalara bakıldığında yaş ortalamalarının 38 olduğu, AFC'nin 2,9 ile 4 arasında ve AMH'nin 0,6 ile 0,7 arasında değiştiği görülmüştür (4,13–15). Çalışmamızda ise hastaların

yaş ortalaması 38.5, AFC ortalaması 2,82 ve AMH ortalaması 0,33 olup diğer çalışmalarla benzerdir.

2020 yılında yanımlanan, 749 kadın dahil edilerek, zayıf yanıt veren hastalarda over rezerviyle ilişkili faktörlerin araştırıldığı kesitsel bir analizde, zayıf yanıt veren 188 hastanın yaş ve BMI medyan değerleri sırasıyla 38.5 ve 23.3 saptanmış olup; %15,9 endometrioma bulgusu ve %12,4 over cerrahisi öyküsü mevcuttur (201). Bizim çalışmamızda yaş, BMI (medyan değerleri sırasıyla 39 ve 24.5) ve over cerrahisi öyküsü (%12.1) benzer olarak, endometrioma bulgusu (%5.3) ise daha düşük oranda saptanmıştır.

Uluğ ve ark.'nın 2003 yılında 300 zayıf over yanıtı siklusu ile yaptıkları çalışmada tek oosit toplanan ve ICSI işlemi sonrası embriyo transferi yapılan 43 siklusa ait yaş ortalaması 37.8 ve gebelik oranı (pozitif B-HCG) %2.3 saptanmıştır (202). Bizim çalışmamızda ise embriyo transferi yapılan 65 siklusun %12,3 ünde B-HCG pozitif saptanmış ve tümünde klinik gebelik gelişmiştir. Aynı çalışmada ICSI işlemi sonrası embriyo transferi yapılan zayıf yanıt veren 209 siklus, 3 yaş grubuna göre analiz edildiğinde gebelik oranı sırasıyla; ≤ 34 yaş grubunda %19.5, ≥ 35 ve ≤ 39 yaş grubunda %7.2 ve ≥ 40 yaş grubunda %1.5 olarak saptanmıştır. Gebelik oranları arası fark tüm yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (202). Söz konusu çalışmada yaş gruplarının toplanan oosit sayısının 1-4 oosit arasında değiştiği tüm zayıf yanıt veren hastalardan oluşması, çalışmamızla olan kıyaslamayı zorlaştırırsa da çalışmamızla benzer yaş cut-off değerleri ile ayrılan gruplarda yaşın ilerlemesi ile gebelik oranlarının da çalışmamızla benzer olarak (%30- %15- %3.4) azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca embriyo transferi başına canlı doğum oranlarına da bakılmış olup, klinik gebelik oranlarıyla uyumlu şekilde; < 35 yaş grubunda %10, ≥ 35 - < 40 yaş grubunda %3.8, 40 ve üzeri yaş grubunda %3.4 olarak saptanmıştır ($p=0.054$). Çalışmamızda embriyo transferi yapılan hasta sayısının az olması (65 olgu), sonuçların söz konusu çalışma ile benzer olmasına rağmen istatistiki analizde anlamlı fark görülmemesinin bir nedeni olabilir.

Literatürde tek oosit toplanan hastalarla yapılmış ya da tek oosit toplanan hastaların da ayrıca değerlendirildiği çalışma sayısı ve bu çalışmalardan tek oosit toplanan hasta grubuyla ilgili bilgi elde edilebilecek veri paylaşımı oldukça kısıtlıdır. Bu bağlamda zayıf over yanıtı hastalarla yapılan çalışmalar incelendiğinde IVF/ICSI işlemi sonuçlarının tek oosit toplanan hastalarda ayrıca belirtilmediği ve yıllara göre, 3 ya da 5 oosit ve altında oosit toplanan sikluslarla birlikte ve değişen yaş aralıklarında çeşitli kriterlere göre değerlendirildiği görülmüştür. Literatürdeki bu çeşitliliğin ise zayıf over yanıtının tanımlanmasında uzun yıllar yaşanan karmaşa ve bu karmaşayı gidermeye yönelik sunulan Bologna kriterleri ile en son geliştirilen POSEIDON sınıflamasının yıllar içinde uygulanması neticesinde ortaya çıktığı görülmektedir.

Zhen ve ark.'nın 2008 yılında 472 zayıf over yanıtı siklusu ile yapmış oldukları çalışmada zayıf yanıt veren kadınların klinik gebelik oranı ≤ 40 yaş kadınlarda %18.5 ve >40 yaş kadınlarda %2.8 (109 kadının sadece 3'ü) olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) (203).

Galey-Fontaine ve ark.'nın 2005 yılında 163 zayıf over yanıtı siklusu ile yaptıkları çalışmada transfer başına gebelik oranı tüm çalışma grubunda %14.8 olup, bunun %21.8 'i <36 yaş grubunda ve %7.5'i ≥ 36 yaş grubunda ($p<0.04$) saptanmıştır. Transfer başına eve bebek götürme oranı ise tüm çalışma grubunda %10.2 olup, <36 yaş grubunda %18.2 ve ≥ 36 yaş grubunda %1.9 saptanmıştır ($p<0.006$) (204).

Sutter ve Dhont'un 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada zayıf over yanıtı izlenen 1280 siklusun %17'sinde klinik gebelik izlenmiş olup, bunların %23'ü <37 yaş grubunda; %12'si ise ≥ 37 yaş grubundadır. Ayrıca, bu çalışmada genç hastalarda over yanıtının gebelik ve abortus oranlarında farklılık oluşturmadığı, buna karşılık daha ileri yaş hastalarda iki iyi kalitede embriyo varlığında bile gebelik oranının daha düşük ve abortus oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (205).

Bologna kriterlerine göre zayıf yanıt veren hastalarda 2012, 2014 ve 2015 yıllarında yapılan üç çalışmada ise, ≥ 40 cut-off ile belirlenen iki yaş grubu arasında IVF/ICSI sonuçları bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (206–208).

Çin’de Bologna kriterlerine göre zayıf yanıt veren 6386 siklus ile yapılan ve 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada ise, embriyo transferi başına canlı doğum oranlarının yaş gruplarına göre; 20-30 yaş grubunda %25, 31-34 yaş grubunda %20, 35-38 yaş grubunda %16, 39-42 yaş grubunda %11 ve 43-51 yaş grubunda %2 olduğu bulunmuştur. Artan yaş ile birlikte canlı doğum oranlarının azalmış olması çalışmamızla benzer bir sonuçtur.

Varlı ve ark.’nın GnRH antagonist protokol uygulanan POSEIDON 3 ve 4 gruplarına ait 406 hasta ile yaptıkları 2024 yılında yayımlanan çalışmalarında, grup 3 ve grup 4 hastalar arasında embriyo transferi başına; gebelik oranı, klinik gebelik oranı, abortus oranı ve canlı doğum oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fakat, çalışmalarında canlı doğum oranlarında kadın yaşının önemli bir belirleyici olduğunu ve optimal yaş sınırının 35 yerine 33 olarak alınmasının daha anlamlı olduğunu saptamışlardır. (209).

2022 yılında yayımlanan POSEIDON gruplarında YÜT sonuçlarının karşılaştırıldığı 225 hasta ile yapılan bir çalışmada ise, klinik gebelik oranları grup1-4 için sırasıyla %22.6, %22.1, %16.7 ve %4.8 olarak bulunmuş; en düşük klinik gebelik oranına sahip olan grup 4’ün, grup1-2 ile arasındaki fark anlamlı bulunurken, grup 3 ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. (210).

Literatürde çeşitli zayıf over yanıtı veren hasta tanımlamalarıyla yapılan çok sayıda çalışma bulunmakta olup çalışmalardan bazıları açıklanmıştır. Söz konusu çalışmalardan elde edilen IVF/ICSI oranları ile çalışmamızdan elde edilen tek oosit toplanan hastaların ICSI sonuçlarının değerlendirilmesi mümkün olmamakla birlikte; tüm çalışma sonuçlarından kadın yaşının ilerlemesi ile IVF/ICSI başarı oranlarının düştüğü ortak sonucunu çıkarmak yanlış olmayacaktır.

Tek oosit toplanan hastaların kümülatif canlı doğum oranı açısından prognozları literatürde yer almamaktadır. Çalışmamızda da tek oosit toplanan hastalarda kümülatif canlı doğum oranları araştırılmamıştır, fakat 1'den fazla sıklısta tek oosit toplanan 34 hastanın, %15'i <35 yaş grubunda, %35'i $\geq$ 35- <40 yaş grubunda, %50'si ise 40 ve üzeri yaş grubunda izlenmiştir. Zayıf over yanıt veren hastalarda kümülatif canlı doğum oranlarına ilişkin veriler mevcuttur. 2013 yılında Bologna kriterlerine göre zayıf yanıt veren 479 hasta ile yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre canlı doğum oranları araştırılmış ve siklus başına canlı doğum oranları $\leq$ 35 yaş grubunda %12, 36-39 yaş grubunda %8 ve $\geq$ 40 yaş grubunda %6 olarak saptanırken; özellikle <40 yaş hastalarda üç siklus sonunda kümülatif canlı doğum oranlarının kabul edilebilir değerlere ($\leq$ 35 yaş grubunda %18-24 ve 36-39 yaş grubunda %13-27) ulaştığını bulmuşlardır (211).

Toplanan oosit sayısı ile kümülatif canlı doğum oranları ilişkisinin genç (ortalama 31yaş) ve orta (35-40 arası) yaş çalışma gruplarında incelendiği benzer iki çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise her iki çalışma grubunda da normal ovaryan yanıt verenlere göre zayıf yanıt veren (en fazla 3 ya da 4 oosit toplanan) hastaların en düşük canlı doğum oranlarına sahip olduğu görülmüştür (212,213).

POSEIDON gruplarında aspirasyon siklusu başına kümülatif doğum oranlarının araştırıldığı 9073 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmadan elde edilen verilere göre, yeterli over rezervine sahip beklenmedik şekilde zayıf ovaryan yanıt veren <35 yaş kadınlarda, $\geq$ 35yaş kadınlara göre kümülatif canlı doğum oranları 1.5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (214).

Yaşın ilerlemesi ile beraber canlı doğum oranlarındaki düşüşte, azalan over rezervinin yanında, elde edilen embriyoda anöplöidi görülme riskindeki artışın etkisi de mevcuttur.

Öploid embriyo transferi sonrasında devam eden gebelik/canlı doğum oranlarının kadın yaşı ile ilişkisinin araştırıldığı 2023 yılında yayımlanan sistematik bir inceleme ve meta-analizde, devam eden gebelik/canlı doğum oranının

%64.54'lük değer ile <35 yaşı kadınlarda; 35-37yaşı (%57.16), 38-40yaşı (%57.35), 41-42yaşı (%52.64) ve >42 yaşı (%51.08) kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna göre, anne yaşınnn artması ile embriyo ploidisinden bağımsız olarak YÜT başarısının düştüğü görölmektedir (215).

Karlıkaya ve ark.'nın 2021 yılında yayımlanan genç hastalarda anöploidi oranlarını araştırdıkları çalışmada, <35 yaşıta azalmış over rezervi ya da over yanıtının, elde edilen embriyonun anöploidi riskini etkilemediği; sadece toplanan oosit sayısını azaltarak öploid bir embriyo elde edilmesi ihtimalini düşürdüğü gösterilmiştir (216).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) tedavisi sonrasında tek oosit toplanan ve ICSI uygulanan kadınlarda artan yaş ile birlikte matur oosit oranı, fertilizasyon oranı, embriyo transferine göre klinik gebelik ve eve bebek götürme oranı gibi ICSI başarı oranları azalmaktadır. Çalışmamızda 35 ve 40 yaş cut-off değerler alınarak, üç yaş grubunda analiz edildiğinde de bu oranların azaldığı gösterilmiştir, fakat istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Doğrulanması için ise, literatürde oldukça kısıtlı sayıda çalışmanın mevcut olduğu bu hasta grubunda, daha çok sayıda hastayı içeren, daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Tek oosit toplanan hastalarda, sonuçları etkileyen faktörlerin belirlenerek prognozun doğru bir şekilde ön görülebilmesi, tek oosit toplanması yüksek riskli görülen benzer zayıf yanıt veren hasta popülasyonlarında, hekimlerin danışmanlığı bireyselleştirmesine ve çiftlerin zorlu bir infertilite tedavisine girip girmeyecekleri konusunda karar vermelerine; tedaviye girmeyi tercih eden çiftlerde ise sürece uyum sağlamada yardımcı olabilir. Bu hasta grubunda iyi danışmanlık hizmeti verilmesi önemli ve kritik görünmektedir.

Tek bir matür oosit toplanan ya da tek oosit toplanacağı öngörülen zayıf yanıt veren kadınlardan, 40 yaş ve üzeri olanlarda, infertil çifte verilen danışmanlıkta, uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine rağmen en iyi şartlarda bile başarılı sonuçlara (öplöid bir embriyo elde etmekten canlı doğuma) ulaşma ihtimalinin ciddi derecede düşük olduğu anlatılarak, tedavi sürecinin devamına ilişkin kararlar çift ile birlikte verilmelidir.

Tek bir matür oosit toplanan ya da tek oosit toplanacağı öngörülen zayıf yanıt veren <35 yaş kadınlar, tek oosit toplanan hastaların içinde eve bir bebek götürme ihtimali en yüksek olan hasta grubudur. Embriyo elde edilme ihtimali oosit sayısı

nedeniyle her ne kadar düşük olsa da, bu hastalarda bir embriyo elde edildiği takdirde, elde edilen embriyonun öploid olma ihtimalinin kendi yaş grubunda olan normal yanıt veren kadınlarla aynı olduğu danışmanlık verilirken belirtilmeli, sahip olunan zamanın en verimli şekilde kullanılması açısından en uygun plana çift ile birlikte karar verilmelidir.

Literatürde tek oosit toplanan hastalarda ICSI sonuçlarını değerlendiren sadece birkaç adet çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız ise, Kasım 2017 – Mart 2024 tarihleri arasında, tek merkezde en fazla sayıda tek oosit toplanan vakanın dahil edildiği ve ICSI sonuçlarının yaş gruplarına göre de detaylı olarak incelendiği bir çalışma olup, bu anlamda literatüre katkı sunmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: KOH tedavisi sonrasında tek oosit toplanan, zayıf ovaryan yanıt veren hastaların ICSI sonuçlarını değerlendirerek bu süreçteki başarı oranlarını artırmaya yönelik planlamalara yol gösterebilmek.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde Kasım 2017 – Mart 2024 tarihleri arasında KOH tedavisi sonrasında tek oosit toplanan ve ICSI uygulanan hastalar retrospektif taranarak çalışmaya dahil edildi. Oosit kriyopreservasyonu yapılan sikluslar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait genel bilgilere, uygulanan KOH tedavisi ve elde edilen oosit, embriyo bilgileri ile transfer ve gebelik sonuçları gibi ICSI sonuçlarına tedavi dosyaları ve elektronik veri tabanı üzerinden ulaşıldı. Hastalar <35 yaş, ≥35- <40 yaş ve ≥40 yaş olmak üzere üç yaş grubuna ayrılarak veriler analiz edildi.

Bulgular: Tek oosit toplanan 281 siklusun 206'sında (%73,3) M2 oosit saptanmıştır. Uygulanan ICSI işlemi sonucunda %59,2'sinde normal fertilizasyon(2PN) gerçekleşmiştir. Elde edilen 90 embriyonun 65'i transfer edilmiş ve %12,3'ünde klinik gebelik, %4,6 sında canlı doğum elde edilmiştir. <35 yaş, ≥35- <40 yaş ve ≥40 yaş gruplarının ICSI sonuçları ise sırasıyla, M2 oosit oranları %73- %75- %72; normal fertilizasyon oranları %61- %66- %53; embriyo transferi başına klinik gebelik oranları %30- %15- %3; embriyo transferi başına canlı doğum oranları %10- %4- %3 olarak saptanmıştır. ICSI sonuçları yaş grupları arasında analiz edildiğinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: KOH tedavisi sonrasında tek oosit toplanan ve ICSI uygulanan kadınlarda yaşın artması ile birlikte, embriyo transferine göre klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının azaldığı görülmüştür, ancak sonuçlar yaş grupları arasında analiz edildiğinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. İyi danışmanlık hizmeti verilmesinin önemli ve kritik olduğu, fakat literatürde hakkında oldukça kısıtlı sayıda çalışmanın mevcut olduğu bu hasta grubunda, daha çok sayıda hastayı içeren, daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tek oosit toplanan, zayıf yanıt verenler, yaş gruplarına göre, ICSI sonuçları, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı



8. ABSTRACT

Objective: To evaluate the ICSI outcomes in poor ovarian responders who had only one oocyte retrieved after controlled ovarian hyperstimulation (COH), aiming to guide strategies to improve success rates in this process.

Materials and Methods: Patients who underwent ICSI following COH and had only one oocyte retrieved at the Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Assisted Reproductive Treatment Center between November 2017 and March 2024 were retrospectively reviewed and included in the study. Cycles where oocyte cryopreservation was performed were excluded from the study. General patient information, COH treatment details, oocyte and embryo data, and ICSI outcomes, including transfer and pregnancy results, were accessed through treatment files and electronic databases. Patients were divided into three age groups: <35 years, ≥35-<40 years, and ≥40 years, and the data were analyzed accordingly.

Results: MII oocytes were detected in 206 (73.3%) of the 281 cycles where only one oocyte was retrieved. Normal fertilization (2PN) occurred in 59.2% of the ICSI procedures performed. Out of 90 embryos obtained, 65 were transferred, resulting in clinical pregnancy in 12.3% and live birth in 4.6% of cases. The ICSI outcomes for the <35 years, ≥35-<40 years, and ≥40 years age groups were as follows: MII oocyte rates were 73%, 75%, and 72%, normal fertilization rates were 61%, 66%, and 53%, clinical pregnancy rates per embryo transfer were 30%, 15%, and 3%, and live birth rates per embryo transfer were 10%, 4%, and 3%, respectively. No statistically significant differences were found when ICSI outcomes were analyzed across age groups.

Conclusion: In women with only one oocyte retrieved following COH and undergoing ICSI, an increase in age was associated with a decline in clinical pregnancy and live birth rates per embryo transfer. However, no statistically significant differences were detected when outcomes were analyzed across age groups. This highlights the importance of providing good counseling services to this patient group, which is underrepresented in the literature. There is a need for larger, more comprehensive prospective studies including a greater number of patients.

Keywords: Single oocyte retrieval, poor responders, age groups, ICSI outcomes, clinical pregnancy rate, live birth rate

9. KAYNAKLAR

1. Cheung L. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. 2000; Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.hkmj.org/system/files/hkm0006p177.pdf
2. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*. 2019 ;11(23):10952–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790362/>
3. Gougeon A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod*. 1994 Mar;50(3):653–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8167237>
4. Gozlan I, Dor A, Farber B, Meirow D, Feinstein S, Levron J. Comparing intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in patients with single oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):515–8.
5. Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014†. *Hum Reprod*. 2021 Nov 1;36(11):2921–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34601605/>
6. Goldberg JM, Falcone T, Attaran M. In vitro fertilization update. *Cleve Clin J Med*. 2007 May 1;74(5):329–38.
7. Alborzi S, Madadi G, Samsami A, Soheil P, Azizi M, Alborzi M, et al. Decreased ovarian reserve: any new hope? *Minerva Ginecol*. 2015 Apr;67(2):149–67.
8. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman EE. Prediction and diagnosis of poor ovarian response: the dilemma. *J Reprod Infertil*. 2011 Oct;12(4):241–8.
9. Cedars MI. Managing poor ovarian response in the patient with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2022 Apr;117(4):655–6.
10. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505041/>
11. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of ‘Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology’ and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016 Dec 23;5:2911.

12. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jan ;18(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987525/>
13. Wu CY, Huang TJ, Hwu YM, Kuo-Kuang Lee R, Lin MH. Comparison of clinical outcomes between conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in poor responders with only single oocyte retrieved. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023 Jan;62(1):55–8.
14. Sfontouris IA, Kolibianakis EM, Lainas GT, Navaratnarajah R, Tarlatzis BC, Lainas TG. Live birth rates using conventional in vitro fertilization compared to intracytoplasmic sperm injection in Bologna poor responders with a single oocyte retrieved. *J Assist Reprod Genet*. 2015 May;32(5):691–7.
15. Pisaturo V, Reschini M, Guarneri C, Sanzani E, Paffoni A, Somigliana E. Conventional in vitro fertilisation rather than intracytoplasmic sperm injection when only one oocyte is retrieved: Time to overcome irrational fears. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2024 Feb 28;
16. 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. *Fertil Steril*. 2017 Sep 1;108(3):393–406.
17. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996 Mar;65(3):503–9.
18. WHO. World Health Organization (WHO) - Infertility prevalence estimates 1990-2021. 2023 ;1–98. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
19. Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 ;291(6510):1693–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3935248/>
20. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1992. 820: p. 1-111.
21. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, Munro MG. A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. *Hum Reprod Update*. 2024 May 1;30(3):355–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38412452/>
22. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec; 39(4):551–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182560/>
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):416–25.
24. Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reprod Endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc, 5th ed, 2004, pp 633-668 -
25. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):629–40.

26. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10632403/>
27. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril*. 2008 Jan;89(1):1–16.
28. Friedman A, Haas S, Kredentser J, Stewart E, Schiff I. A controlled trial of intrauterine insemination for cervical factor and male factor: a preliminary report. *Int J Fertil*. 1989;34(3):199–203.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1151–7.
30. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Nov;79(5):1470–5.
31. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Oct;81(10):3615–21.
32. AlKudmani B, Gat I, Buell D, Salman J, Zohni K, Librach C, et al. In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between Surgery and In Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Jan;25(1):99–104.
33. Tanahatoo SJ, Hompes PGA, Lambalk CB. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):8–11.
34. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Jun;15(3):225–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12858110/>
35. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2015 May 1;21(3):378–87. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv004>
36. Tersigni C, Castellani R, De waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619876/>
37. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005 ;20(2):437–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567875/>
38. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000)

- of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991;6(6):811–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1757519/>
39. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012 [cited 2024 Jun 9];62(2):324–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591628/>
 40. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008 Nov Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007647/>
 41. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021 Jul 6 [cited 2024 Jun 25];326(1):65–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34228062/>
 42. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: Role of the environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiol Rev.* 2016 Jul 1 [cited 2024 Jun 25];96(3):873–909. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00023.2015>
 43. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982 Feb 18 [cited 2024 Jun 9];306(7):404–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7057832/>
 44. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Gitlin S, et al. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018 Sep 1 [cited 2024 Jun 9];110(4):611–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196946/>
 45. disease KSP chronic, 2017 undefined. Using geographical convergence of obesity, cardiovascular disease, and type 2 diabetes at the neighborhood level to inform policy and practice. *cdc.govK SmurthwaitePreventing chronic disease, 2017•cdc.gov.* [cited 2024 Jun 25]; Available from: https://www.cdc.gov/Pcd/issues/2017/17_0170.htm
 46. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 Oct 1 [cited 2024 Jun 25];24(1):5–10. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2015-0023/html>
 47. Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2010 May 27 [cited 2024 Jun 25];365(1546):1697–712. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2009.0206>
 48. Rossi B V., Abusief M, Missmer SA. Modifiable Risk Factors and Infertility: What Are the Connections? *Am J Lifestyle Med.* 2016 Jul 1;10(4):220–31.
 49. Kaltsas A, Moustakli E, Zikopoulos A, Georgiou I, Dimitriadis F, Symeonidis EN, et al. Impact of Advanced Paternal Age on Fertility and Risks of Genetic Disorders in Offspring. *Genes (Basel).* 2023 Feb 1 [cited 2024 Jun 10];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36833413/>
 50. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2013 [cited 2024 Jun 10]; Available from: www.cla.co.uk.
 51. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kuppermann M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun 1;202(6):514–21.

52. Soares SR, Dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000 [cited 2024 Jun 11];73(2):406–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685551/>
53. Dreyer K, van Rijswijk J, Mijatovic V, Goddijn M, Verhoeve HR, van Rooij IAJ, et al. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women. *N Engl J Med*. 2017 May 25 [cited 2024 Jun 11];376(21):2043–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520519/>
54. Swart P, Mol BWJ, Van der Veen F, Van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995 [cited 2024 Jun 11];64(3):486–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7641899/>
55. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reprod Biomed Online*. 2009 Nov 1;19(5):737–44.
56. Hassa H, Aydin Y. The role of laparoscopy in the management of infertility. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Jan [cited 2024 Jun 25];34(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359039/>
57. Yussman MA, Taymor ML. Serum levels of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone and of plasma progesterone related to ovulation by corpus luteum biopsy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1970;30(3):396–9.
58. Miller PB, Soules MR. The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstetrics and Gynecology*. 1996 [cited 2024 Jun 12];87(1):13–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8532248/>
59. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JPW, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol*. 1994 [cited 2024 Jun 12];8(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8059611/>
60. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG*. 2001 Aug [cited 2024 Jun 12];108(8):822–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510707/>
61. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov [cited 2024 Jun 12];12(6):685–718. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16891297/>
62. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006 Oct [cited 2024 Jun 12];86(4):807–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962116/>

63. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Ascaso C, et al. Inhibin, follicle-stimulating hormone, and age as predictors of ovarian response in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 [cited 2024 Jun 12];175(5):1226–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8942492/>
64. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Nov 1 [cited 2024 Jun 12];105(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770239/>
65. Fiçicioğlu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2006 Mar [cited 2024 Jun 12];85(3):592–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16500324/>
66. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod.* 2007 [cited 2024 Jun 12];22(3):778–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17114197/>
67. Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod.* 1997 [cited 2024 Jun 12];12(5):1028–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194660/>
68. Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LFJMM, Mol BWJ, Broekmans FJM. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008 [cited 2024 Jun 12];14(2):95–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292180/>
69. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: Analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril.* 2005 Jun;83(6):1680–6.
70. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8 [cited 2024 Jun 12];345(19):1388–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794171/>
71. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques - PubMed. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015434/>
72. Gerris J, Mangelschots K, Royen E Van, Joostens M, Eestermans W, Ryckaert G. ICSI and severe male-factor infertility: breaking the sperm tail prior to injection. *Hum Reprod.* 1995 [cited 2024 Jun 13];10(3):484–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782413/>
73. O'Neill CL, Chow S, Rosenwaks Z, Palermo GD. Development of ICSI. *Reproduction.* 2018;156(1):F51–8.
74. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod.* 1999 [cited 2024 Jun 13];14(12):3077–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601099/>

75. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018. *MMWR Surveill Summ.* 2022 [cited 2024 Jun 13];71(4):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35176012/>
76. Hugh S Taylor LP, ES. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2019. 2891–2902 p.
77. Gomel V. Reconstructive tubal microsurgery and assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2016 Apr 1 [cited 2024 Jun 13];105(4):887–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773194/>
78. Daniilidis A, Balaouras D, Chitzios D, Theodoridis T, Assimakopoulos E. Hydrosalpinx: Tubal surgery or in vitro fertilisation? An everlasting dilemma nowadays; a narrative review. *J Obstet Gynaecol.* 2017 Jul;37(5):550–6.
79. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Aug [cited 2024 Jun 13];27(8):441–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574791/>
80. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec 1;39(4):535–49.
81. Rama N, Lescay H, Raheem O. Male Factor Infertility: What Every OB/GYN Should Know. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2023 Dec 1 [cited 2024 Jun 13];50(4):763–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914493/>
82. Van Der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age, and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet.* 1998 [cited 2024 Jun 13];15(6):359–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9673879/>
83. van Uem JFHM, Acosta AA, Swanson RJ, Mayer J, Ackerman S, Burkman LJ, et al. Male factor evaluation in in vitro fertilization: Norfolk experience. *Fertil Steril.* 1985 [cited 2024 Jun 13];44(3):375–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4029426/>
84. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1988 [cited 2024 Jun 13];49(1):112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3335257/>
85. Mascarenhas M, Thomas S, Kamath MS, Ramalingam R, Kongari AM, Yuvarani S, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletion among men with severe semen abnormalities and its correlation with successful sperm retrieval. *J Hum Reprod Sci.* 2016 Jul 1 [cited 2024 Jun 13];9(3):187–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803587/>
86. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 [cited 2024 Jun 13];92(3):762–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213277/>

87. Wolf LJ. Ovulation induction. *Clin Obstet Gynecol*. 2000 [cited 2024 Jun 13];43(4):902–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11100305/>
88. Hughes EG, Beecroft ML, Wilkie V, Burville L, Claman P, Tummon I, et al. A multicentre randomized controlled trial of expectant management versus IVF in women with Fallopian tube patency. *Hum Reprod*. 2004 [cited 2024 Jun 13];19(5):1105–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15044399/>
89. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JDF, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006 Jul 15 [cited 2024 Jun 13];368(9531):216–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844491/>
90. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*. 1999 Jan 21 [cited 2024 Jun 13];340(3):177–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9895397/>
91. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998 Aug [cited 2024 Jun 13];70(2):207–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696208/>
92. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril*. 2010 Aug [cited 2024 Jun 13];94(3):888–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531445/>
93. Sarah Mardovich M, Amy Jewett M, Yujia Zhang P, Mithi Sunderam P, Charles Buxton M, Dmitry M. Kissin MMPH. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic and National Summary Report. 2023.
94. Check ML, Check JH, Kaplan H. Pregnancy despite imminent ovarian failure and extremely high endogenous gonadotropins and therapeutic strategies: case report and review. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(4):299–301.
95. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med*. 1986 Mar 27 [cited 2024 Jun 14];314(13):806–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3951513/>
96. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan [cited 2024 Jun 14];99(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083924/>
97. Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 14];155(3):522–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604663/>

98. Hull MGR, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1996 [cited 2024 Jun 14];65(4):783–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8654639/>
99. MV S, RJ P, RA L. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA*. 1992 Sep 9 [cited 2024 Jun 14];268(10):1275–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1507373/>
100. Ata B, Kaplan B, Danzer H, Glassner M, Opsahl M, Tan SL, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun [cited 2024 Jun 14];24(6):614–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503277/>
101. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15 [cited 2024 Jun 14];360(3):236–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144939/>
102. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 29 [cited 2024 Jun 14];9(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008696/>
103. Fortune JE, Cushman RA, Wahl CM, Kito S. The primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol*. 2000 May 25 [cited 2024 Jun 14];163(1–2):53–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/>
104. Pesce M, De Felici M. Apoptosis in mouse primordial germ cells: a study by transmission and scanning electron microscope. *Anat Embryol (Berl)*. 1994 May [cited 2024 Jun 14];189(5):435–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/>
105. Coucouvanis EC, Sherwood SW, Carswell-Crumpton C, Spack EG, Jones PP. Evidence that the mechanism of prenatal germ cell death in the mouse is apoptosis. *Exp Cell Res*. 1993 [cited 2024 Jun 14];209(2):238–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8262141/>
106. De Pol A, Vaccina F, Forabosco A, Cavazzuti E, Marzona L. Apoptosis of germ cells during human prenatal oogenesis. *Hum Reprod*. 1997 [cited 2024 Jun 14];12(10):2235–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9402287/>
107. Adhikari D, Liu K. Molecular mechanisms underlying the activation of mammalian primordial follicles. *Endocr Rev*. 2009 Aug [cited 2024 Jun 14];30(5):438–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589950/>
108. Scott RT, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2008 Apr [cited 2024 Jun 14];89(4):868–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603049/>
109. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am*

- J Epidemiol. 2014 [cited 2024 Jun 14];179(7):807–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518810/>
110. Hull MGR, North K, Taylor H, Farrow A, Christopher L Ford W. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril*. 2000 Oct [cited 2024 Jun 14];74(4):725–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11020514/>
 111. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan 1 [cited 2024 Jun 14];17(1):76–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685716/>
 112. Firms S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: A review and presentation of original data. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015 Dec 16 [cited 2024 Jun 14];13(1):1–13. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0133-x>
 113. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020 [cited 2024 Jun 14];2020(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32395637/>
 114. Hugh S. Taylor, L. Pal, E. Seli. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. In: *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. 2019. p. 1113–4.
 115. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod*. 2001 Feb;16(2):259–62.
 116. Shaurov T, Vélez MP, Buzaglo K, Phillips SJ, Kadoch IJ. Outcomes of 1503 cycles of modified natural cycle in vitro fertilization: a single-institution experience. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Jul 13 [cited 2024 Jun 18];32(7):1043–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26041679/>
 117. Allersma T, Farquhar C, Cantineau AEP. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30 [cited 2024 Jun 18];2013(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990351/>
 118. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20 [cited 2024 Jun 18];2010(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091498/>
 119. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jun 18];42(1):27–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681838/>
 120. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 [cited 2024 Jun 18];100(2):341–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809505/>
 121. Fleming R, Conaghan C, Coutts JRT. The uses of LH-releasing hormone and analogs in infertility. *Ir J Med Sci*. 1986 Dec [cited 2024 Jun 20];155(12 Suppl):22–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3108191/>

122. Wortham JWE, Veeck LL, Witmyer J, Sandow BA, Jones HW. Vital initiation of pregnancy (VIP) using human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin ovulation induction: phase II--1981. *Fertil Steril*. 1983 [cited 2024 Jun 20];40(2):170–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6223843/>
123. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006 Apr [cited 2024 Jun 20];27(2):170–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16434510/>
124. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S. Clomiphene citrate in combination with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14 [cited 2024 Jun 23];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152261/>
125. ACOG practice bulletin #34. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. *Obstetrics and Gynecology*. 2002;99(2):347–65.
126. Taymor ML. Use and abuse of clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1987 [cited 2024 Jun 20];47(2):206–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3817169/>
127. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril*. 1989 [cited 2024 Jun 19];52(4):564–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2806595/>
128. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jun 19];152(3):345–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920843/>
129. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod*. 2007 [cited 2024 Jun 20];22(11):2805–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17872909/>
130. Ron-El R, Herman A, Golan A, Raziel A, Soffer Y, Caspi E. Follicle cyst formation following long-acting gonadotropin-releasing hormone analog administration. *Fertil Steril*. 1989 [cited 2024 Jun 20];52(6):1063–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2687027/>
131. Ben-Rafael Z, Lipitz S, Bider D, Mashiach S. Ovarian hyporesponsiveness in combined gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropin therapy is associated with low serum follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1991 [cited 2024 Jun 20];55(2):272–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1825069/>
132. Conn PM, Staley D, Harris C, Andrews W V, Gorospe WC, McArdle CA, et al. Mechanism of action of gonadotropin releasing hormone. *Annu Rev Physiol*. 1986 Oct [cited 2024 Jun 20];48(1):495–513. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3010823/>
133. Altınkaya Ö., ÖZALP ÖKTEM E., ÖKTEM M. Kadın Hastalıkları ve Doğum. Alanbay İ. KE, editor. 2020. 1813–1816 p.
134. Taylor H. S., Pal L., Seli E. Speroff 's Clinical gynecologic endocrinology and infertility . 9th ed. 2020. 2889–3046 p.

135. Yakın K., Urman B. Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite El Kitabı. 1st ed. Çiçek M. N., editor.
136. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv.* 1989 [cited 2024 Jun 22];44(5):314–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2498794/>
137. McDonnell R, Marjoribanks J, Hart RJ. Ovarian cyst aspiration prior to in vitro fertilization treatment for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 12 [cited 2024 Jun 22];2014(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502626/>
138. Segal S, Shifren JL, Isaacson KB, Leykin L, Chang Y, Pal L, et al. Effect of a baseline ovarian cyst on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1999 Feb [cited 2024 Jun 22];71(2):274–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9988397/>
139. Thatcher SS, Jones E, DeCherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989 [cited 2024 Jun 22];52(5):812–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2806623/>
140. Ata B, Tulandi T. Ultrasound automated volume calculation in reproduction and in pregnancy. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2163–70.
141. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: Finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril.* 2003 [cited 2024 Jun 22];80(5):1114–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14607558/>
142. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod.* 2017 Dec 1;32(12):2506–14.
143. Zhang T, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Zhao X, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Aug 1 [cited 2024 Jun 22];203:66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254812/>
144. Gelety TJ, Pearlstone AC, Surrey ES. Short-term endocrine response to gonadotropin-releasing hormone agonist initiated in the early follicular, midluteal, or late luteal phase in normally cycling women. *Fertil Steril.* 1995 [cited 2024 Jun 22];64(6):1074–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589655/>
145. San Roman GA, Surrey ES, Judd HL, Kerin JF. A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1992 [cited 2024 Jun 22];58(4):744–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1426320/>
146. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 [cited 2024 Jun 22];10:26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500852/>
147. Gonen Y, Jacobson W, Casper RF. Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990 [cited 2024 Jun 22];53(5):914–7.

- 22];53(2):282–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2105244/>
148. Ata B, Seli E. Strategies for Controlled Ovarian Stimulation in the Setting of Ovarian Aging. *Semin Reprod Med.* 2015 Nov 12;33(6):436–48.
 149. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2001 May;16(5):868–70.
 150. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11 [cited 2024 Jun 23];(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563131/>
 151. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011 [cited 2024 Jun 23];95(1):164–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684954/>
 152. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod.* 2011 [cited 2024 Jun 23];26(10):2593–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828116/>
 153. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, Al-hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1994 [cited 2024 Jun 23];9(5):788–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7929723/>
 154. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril.* 2000 Feb [cited 2024 Jun 23];73(2):314–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685535/>
 155. Albano C, Riethmüller-Winzen H, Smits J, Van Steirteghem A, Camus M, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 1997 [cited 2024 Jun 23];67(5):917–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130900/>
 156. Kolibianakis E, Zikopoulos K, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem A, et al. Reproductive outcome of polycystic ovarian syndrome patients treated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2003 [cited 2024 Jun 23];7(3):313–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14653891/>
 157. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 [cited 2024 Jun 23];26(7):1616–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505041/>

158. Fanchin R, Cunha-Filho JS, Schonäuer LM, Kadoch IJ, Cohen-Bacri P, Frydman R. Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertil Steril*. 2003 Feb 1 [cited 2024 Jun 23];79(2):316–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568840/>
159. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2021 Jan 4;27(1):48–66.
160. Richter TA, Robinson JE, Evans NP. Progesterone blocks the estradiol-stimulated luteinizing hormone surge by disrupting activation in response to a stimulatory estradiol signal in the ewe. *Biol Reprod*. 2002 [cited 2024 Jun 23];67(1):119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12080007/>
161. Abdulkhalikova D, Bokál EV, Stimpfel M, Ciglar P, Korosec S. Reproductive Outcome After GnRH Agonist Triggering With Co-Administration of 1500 IU hCG on the Day of Oocyte Retrieval in High Responders: A Long-Term Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 6 [cited 2024 Jun 23];13:826411. Available from: www.frontiersin.org
162. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Thomas S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008 Jul [cited 2024 Jun 23];90(1):231–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17981269/>
163. Alyasin A, Mehdinejadi S, Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed*. 2016 Sep;14(9):557–66.
164. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Jun;20(6):783–8.
165. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI. Study of the optimum time for human chorionic gonadotropin-ovum pickup interval in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 1994 Oct [cited 2024 Jun 23];11(9):478–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7633170/>
166. Steptoe PC. GYNECOLOGICAL ENDOSCOPY--LAPAROSCOPY AND CULDOSCOPY. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1965 [cited 2024 Jun 23];72(4):535–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14341108/>
167. Waterstone JJ, Parsons JH. A prospective study to investigate the value of flushing follicles during transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. *Fertil Steril*. 1992 [cited 2024 Jun 23];57(1):221–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1730321/>
168. Balaban B, Brison D, Calderón G, Catt J, Conaghan J, Cowan L, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an

- expert meeting. *Hum Reprod.* 2011 [cited 2024 Jun 23];26(6):1270–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502182/>
169. Blastocyst culture and transfer in clinically assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018 Dec 1 [cited 2024 Jun 23];110(7):1246–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503113/>
 170. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril.* 2017 Apr 1 [cited 2024 Jun 23];107(4):882–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366416/>
 171. Fauser BCJM, Devroey P. Reproductive biology and IVF: Ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2003 [cited 2024 Jun 23];14(5):236–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826330/>
 172. Taylor H., Pal L., Seli E. Speroff 's Clinical gynecologic endocrinology and infertility . 9th ed. 2020. 1135–1136 p.
 173. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Mar 1 [cited 2024 Jun 23];42(1):135–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681845/>
 174. Liu XR, Mu HQ, Shi Q, Xiao XQ, Qi HB. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Dec 13 [cited 2024 Jun 23];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23237065/>
 175. Barbosa MWP, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Aug;48(2):161–70.
 176. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2018 Dec 1;33(12):2212–21.
 177. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 7 [cited 2024 Jun 23];2015(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148507/>
 178. Bourgain C, Devroey P, Waesberghe L Van, Smits J, Steirteghem ACV. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod.* 1990 [cited 2024 Jun 23];5(5):537–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2394784/>
 179. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016 Jun 1 [cited 2024 Jun 24];105(6):1452–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921622/>
 180. Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol.*

- 2018 Mar 9 [cited 2024 Jun 25];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523204/>
181. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, Vaiarelli A, Di Rella F, Ubaldi FM, et al. Management of Women With an Unexpected Low Ovarian Response to Gonadotropin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:387.
 182. Musters AM, van Wely M, Mastenbroek S, Kaaijk EM, Repping S, van der Veen F, et al. The effect of recombinant LH on embryo quality: a randomized controlled trial in women with poor ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2012 Jan;27(1):244–50.
 183. Reynolds KA, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013 [cited 2024 Jun 24];28(11):2981–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23887073/>
 184. Tocci A, Barad D, Łukaszuk K, Orvieto R. Routine double-ovarian-stimulation (DuoStim) in poor responders lacks rationale, evidence, and follow-up. *Hum Reprod*. 2023 Mar 1;38(3):329–33.
 185. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online*. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jun 24];30(6):581–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892496/>
 186. Ubaldi F, Vaiarelli A, D’Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int*. 2014 [cited 2024 Jun 24];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136579/>
 187. Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Bontis J, Tarlatzis BC. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009 Mar [cited 2024 Jun 24];91(3):749–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639875/>
 188. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011 [cited 2024 Jun 24];26(10):2742–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778283/>
 189. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzbadi RD. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010 Sep [cited 2024 Jun 24];49(3):297–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056314/>
 190. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril*. 2010 Jul [cited 2024 Jun 24];94(2):662–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368912/>
 191. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr [cited 2024 Jun 24];29(4):278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347045/>

192. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Feb 20 [cited 2024 Jun 24];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24555766/>
193. Keane KN, Yovich JL, Hamidi A, Hinchliffe PM, Dhaliwal SS. Single-centre retrospective analysis of growth hormone supplementation in IVF patients classified as poor-prognosis. *BMJ Open*. 2017 Oct 1 [cited 2024 Jun 24];7(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993395/>
194. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 [cited 2024 Jun 24];15(6):613–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561136/>
195. Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jun [cited 2024 Jun 24];22(6):545–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493151/>
196. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 26 [cited 2024 Jun 24];2015(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608695/>
197. Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, Lainas GT, Zorzovilis IZ, Tarlatzis BC, et al. Live birth rates after modified natural cycle compared with high-dose FSH stimulation using GnRH antagonists in poor responders. *Hum Reprod*. 2015 Oct 1 [cited 2024 Jun 25];30(10):2321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26307091/>
198. Gonda KJ, Domar AD, Gleicher N, Marrs RP. Insights from clinical experience in treating IVF poor responders. *Reprod Biomed Online*. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jun 25];36(1):12–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223475/>
199. Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, Chang HM, Leung PCK, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Feb 28;26(2):247–63.
200. Malchau SS, Henningsen AA, Loft A, Rasmussen S, Forman J, Nyboe Andersen A, et al. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1439–49.
201. Wiweko B, Afdi QF, Harzif AK, Pratama G, Sumapradja K, Muharam R, et al. Analysis of factors associated with ovarian reserve in a group of poor responders to in vitro fertilization: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2020 Dec;18(12):1065–72.
202. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online*. 2003 Jun;6(4):439–43.

203. Zhen XM, Qiao J, Li R, Wang LN, Liu P. The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples. *J Assist Reprod Genet.* 2008 Jan;25(1):17–22.
204. Galey-Fontaine J, Cédric-Durnerin I, Chaïbi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(1):94–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705301/>
205. De Sutter P, Dhont M. Poor response after hormonal stimulation for in vitro fertilization is not related to ovarian aging. *Fertil Steril.* 2003 Jun;79(6):1294–8.
206. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2012 Dec;27(12):3481–6.
207. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2014 Apr;28(4):469–74.
208. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2015 Feb;30(2):315–22.
209. Varlı B, Sukur YE, Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoğlu C, Aytaç R, et al. Age and dual trigger were found to be significant predictors of live birth in POSEIDON group 3 and 4 women treated with the GnRH antagonist protocol: a retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Feb;28(4):1480–9.
210. Lee HJ, Noh HK, Joo JK. Comparison of ART outcome in patients with poor ovarian response according to POSEIDON criteria. *Sci Rep.* 2022 Oct 21;12(1):17723.
211. Ke H, Chen X, Liu YD, Ye DS, He YX, Chen SL. Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013 Jun;33(3):418–22.
212. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod.* 2016 Feb;31(2):370–6.
213. Zhou J, Wang B, Hu Y, Sun H. Association between the number of oocytes retrieved and cumulative live birth rate in women aged 35-40 years undergoing long GnRH agonist IVF/ICSI cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Nov;296(5):1005–12.
214. Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, Carvalho JF, Özbek İY, Polat M, et al. Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients. *Hum Reprod.* 2021 Jul 19;36(8):2157–69.
215. Vitagliano A, Paffoni A, Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer?

- A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2023 Aug;120(2):251–65.
216. Karlıkaya G, Boynukalin FK, Gultomruk M, Kavrut M, Abalı R, Demir B, et al. Euploidy rates of embryos in young patients with good and low prognosis according to the POSEIDON criteria. *Reprod Biomed Online*. 2021 Apr;42(4):733–41.



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

Kişisel verilerin korunması kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır.

