FARKLI YAŞ GRUPLARINDA AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE ICSI YAPILAN OLGULARIN SERUM ANTİ MÜLLERİAN HORMON DEĞERLERİNİN FERTİLİZASYON VE GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ

Hale Bayram
171503101

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Klinik Embriyoloji Programı
Danışman: Prof. Dr. Özgür Dundar

İstanbul
T.C. Maltepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Haziran, 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

HALE BAYRAM'ın "Farklı Yaş Gruplarında Açıklanamayan İnfertilite Nedeniyle ICSI Yapılan Olguların Serum Anti Müllerian Hormon Değerlerinin Fertilizasyon ve Gebelik Oranlarına Etkisi" başlıklı tezi 18.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora tezi oy birliğiyle/oy çokluğuyla, başarılı/başarısız olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Özgür DUNDAR	.....
Üye	Prof. Dr. Mehmet CINCIK	.....
Üye	Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ	.....

Prof. Dr. Zeliha ÖZER
Enstitü Müdürü

Revizyon Takip Tablosu

REVİZYON NO	TARİH	AÇIKLAMA
00	01.03.2018	İlk yayın.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

18.Oca/2019

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarından bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmamın Maltepe Üniversitesinde kullanılan "bilimsel intihal tespit programı" ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

(Islak İmza)
Hale Büyüm

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansım süresince gerek tez aşamam da gerek eğitim döneminde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her durumda yol göstericim olan ve bu yolda ilerlememi sağlayan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Özgür Dundar'a,

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum hem lisans hem yüksek lisans eğitimimde yollarımızın kesiştiği, hiçbir koşulda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Cıncık'a

Eğitimime başladığımdan bu yana bu zorlu ve sıkıntılı süreçte bana her türlü desteği sağlayan eşim Mustafa, oğlum Anıl, annem ve anneanneme teşekkür ederim.

Hale Bayram

Haziran 2019

ÖZ

FARKLI YAŞ GRUPLARINDA AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE NEDENİYLE ICSI YAPILAN OLGULARIN SERUM ANTİ MÜLLERİAN HORMON DEĞERLERİNİN FERTİLİZASYON VE GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ

Hale Bayram
Yüksek Lisans Tezi
Klinik Embriyoloji Programı
Danışman: Prof.Dr.Özgür Dundar
Maltepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019

Farklı yaş gruplarındaki açıklanmayan infertilite tanısı almış kadınların AMH seviyeleri ile fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapıldı. Araştırmanın evrenini, İstanbulda bir özel hastanenin tüp bebek ünitesinde tedavi gören olgular oluşturdu. Örneklemi ise araştırmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 76 olgu oluşturdu. Bu araştırmanın sonucunda AMH değerinin yaşa bağlı azaldığı, 30 yaş üstünde AMH değeri azaldıkça fertilizasyon ve gebelik oranlarının belirgin şekilde azaldığı, AMH cut off değeri üzerindeki olgularda gebelik oranının cut off değeri altındakilere göre 2.939 kat daha fazla olduğu belirlendi.

Anahtar Sözcükler: 1. İnfertilite ; 2. Açıklanamayan İnfertilite ; 3. Anti-müllerian Hormon; 4. Gebelik; 5. Fertilizasyon; 6. ICSI.

ABSTRACT

THE EFFECT OF SERUM ANTI-HORMONARY VALUES ON THE FERTILIZATION AND PREGNANCY RATINGS OF THE PATIENTS THROUGH THE INFERTILITY THAT CANNOT BE EXPERIENCED IN DIFFERENT AGE GROUPS

Hale Bayram
Master Thesis
Clinical Embryology Programme
Thesis Advisor: Prof. Dr. Özgür Dundar
Maltepe University Health Sciences Graduate School, 2019

A retrospective study was conducted to determine the relationship between AMH levels and fertilization and pregnancy outcomes in women with unexplained infertility in different age groups. The population of the study consisted of the patients who were treated in a IVF unit of private hospital in Istanbul. The sample consisted of 76 cases that included the inclusion criteria. As a result of this study, it was found that AMH value decreased by age, fertilization and pregnancy rates decreased significantly as the AMH value decreased over the age of 30, and the rate of pregnancy in patients with AMH cut off value was 2.939 times higher than those under cut off value.

Keywords: 1. Infertility; 2. Unexplained Infertility; 3. Anti-mullerian Hormone; 4. Pregnancy; 5. Fertilization; 6. ICSI.

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI……ii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI……iii
TEŞEKKÜR……iii
ÖZ……..v
ABSTRACT……vi
İÇİNDEKİLER……....vii
TABLOLAR
LİSTESİ……..iix
ŞEKİLLER LİSTESİ……x
KISALTMALAR……xi
ÖZGEÇMİŞ……....xii
BÖLÜM 1. GİRİŞ……1
1.1. Problem……..……..……1
1.2. Amaç……..……..……1
1.3. Önem.……..2
1.4. Varsayımlar……...……..2
1.5. Sınırlıklar ……...……3
1.6. Tanımlar……...……...3
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER……4
2.1. İnfertilite Nedir? …… 4
2.1.1. İnfertiliteyi Etkileyen Faktörler...……5
2.1.2. İnfertilite Nedenleri……...……...5
2.1.2.1. Erkek İnfertilitesi Nedenleri……...……...6
2.1.2.2. Kadın İnfertilitesi Nedenleri……..9
2.1.3. İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi……13
2.1.3.1. Öykü Alma ve Fizik Muayene……14
2.1.3.2. Tanısal Testler……...……..14
2.2. İnfertilite Tedavi Yöntemleri……....18
2.2.1. Klomifen Sitrat ve İntrauterin İnseminasyon……..18
2.2.2. Klasik İn Vitro Fertilizasyon (IVF)……..……..20
2.2.3. İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyonu (ICSI)…...……....21
2.3. Fertilizasyon……...……...23
2.3.1. Kapasitasyon……...……...23
2.3.2. Akrozom Reaksiyonu……...……..24
2.3.3. Oosit ve Sperm Hücresinin Birleşmesi……..25
2.4. Gebelik……...……...27

2.4.1. İmplantasyon……..27
2.4.2. Gebelik Tespiti……...……....29
2.4.2.1. Kimyasal Gebelik……...…….29
2.4.2.2. Klinik Gebelik……...…….…….29
2.4.2.3.Abortus…….29
BÖLÜM 3. YÖNTEM…….30
3.1. Araştırmanın Şekli…….30
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı…...…….30
3.3. Evren ve Örneklem……...…….30
3.4. Veriler ve Toplanması……...……31
3.5. Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması……...……...31
BÖLÜM 4. BULGULAR……33
4.1. Yaşa İlişkin Değerlendirmeler..……38
4.2. AMH Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler…….40
4.3. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Değerlendirmeler ……45
4.3.1. Yaşı ≤30 Olan Grupta……45
4.3.2. Yaşı >30 Olan Grupta……45
4.4. AMH Gruplarında Yaşa Göre Değerlendirmeler……...…….46
4.4.1. AMH Düzeyi Düşük Olan Grupta ……46
4.4.2. AMH Düzeyi Normal Olan Grupta……47
4.4.3. AMH Düzeyi Yüksek Olan Grupta……47
4.5. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Gebelik Durumunun Değerlendirmesi.. 50
4.5.1. Yaşı ≤30 Olan Grupta……50
4.5.2. Yaşı >30 Olan Grupta……...50
4.6.AMH Gruplarında Yaşa GöreGebelik Durumunun Değerlendirmesi……50
4.6.1. AMH Düzeyi Düşük Olan Grupta…….50
4.6.2. AMH Düzeyi Normal Olan Grupta……50
4.6.3. AMH Düzeyi Yüksek Olan Grupta……50
4.7. AMH Ölçümleri İçin Cut Off Belirleme……50
4.8. Logistik Regresyon Analizi……...53
BÖLÜM 5. TARTIŞMA……..54
BÖLÜM 6. SONUÇ…….58
6.1. Özet……...……58
6.2. Yargı……..60
6.3. Öneriler……61
EK'LER ...……...62
KAYNAKÇA ……..63

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Gebelik Oluşumu İçin Gereken Süre……...4
Tablo 2. İnfertilite Nedenleri…….....6
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Semen Analizi Parametreleri……....7
Tablo 4. Erkek İnfertilitesine Sebep Olan Faktörler…….....7
Tablo 5. En Sık Görülen Anovulasyon Nedenleri……....10
Tablo 6. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)…….…….22
Tablo 7. Demografik Özelliklerin Dağılımları…….....33
Tablo 8. Gebelik Sonucuna İlişkin Dağılımlar……35
Tablo 9. AMH Ölçümlerine İlişkin Dağılımlar…….....36
Tablo 10. Fertilizasyon Özelliklerine İlişkin Dağılımlar……37
Tablo 11. Yaşa Göre Gebelik Sonucunun Değerlendirmesi……38
Tablo 12. Yaşa Göre Fertilizasyon Özelliklerinin Değerlendirmesi……39
Tablo 13. Tanımlayıcı Özelliklere Göre AMH Ölçümlerinin Değerlendirmesi……..40
Tablo 14. Yaş, BKI ve İnfertilite Süresi ile AMH Ölçümlerinin İlişkisi…….41
Tablo 15. Gebelik Sonucuna Göre AMH Ölçümlerinin Değerlendirmesi…….....41
Tablo 16. Fertilizasyon Özellikleri ile AMH Ölçümlerinin İlişkisi…….42
Tablo 17. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Fertilizasyon Özelliklerinin Değerlendirmesi……...44
Tablo 18. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Gebelik Durumunun Değerlendirmesi……...…49
Tablo 19. AMH Ölçümleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları……51
Tablo 20. Gebelik Durumu ile AMH Ölçümlerinin Kesme Değeri Arasındaki İlişki….52
Tablo 21. Gebelik Üzerine Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi……53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çiftlerde İnfertilite Sebepleri……6
Şekil 2. Sperm Yapısı……7
Şekil 3. Seminifer Tübüllerde Spermatogenez……...8
Şekil 4. Ovulasyon……9
Şekil 5. Fallop Tüpleri ve Fertilizasyon…….……..11
Şekil 6. Histereskopla Uterin İnceleme……12
Şekil 7. Anti Müllerian Hormon Seviyesinin Yaşa Bağlı Değişimi……16
Şekil 8. AMH Menstrual Siklustaki Salınımı……...17
Şekil 9. İntrauterin İnseminasyon……20
Şekil 10. Klasik (Konvansiyonel) IVF ve ICSI şeması……21
Şekil 11. Mikropipetle Spermin Oosit Sitoplazmasına Bırakılması……23
Şekil 12. Kapasitasyon……24
Şekil 13. Fertilizasyon, Akrozom ve Oosit Membran Reaksiyonu……25
Şekil 14. İki Polar Cisimciği ve İki Pronukleusu Olan Döllenmiş Oosit……26
Şekil 15. Embriyo Gelişimi……26
Şekil 16. Klivaj Embriyosu……27
Şekil 17. Blastokist……..28
Şekil 18. 114.Saat Blastokist Embriyoskop Görüntüsü……28
Şekil 19. Yaş Dağılımları……..……..34
Şekil 20. Sigara Kullanımına İlişkin Dağılımları…….……...34
Şekil 21. Gebelik Sonucu Dağılımları……..……...35
Şekil 22. AMH Düzeylerinin Dağılımları……..……..36
Şekil 23. Yaşa Göre AMH Ölçümlerinin Dağılımları…….……40
Şekil 24. Gebelik Sonucuna Göre AMH Ölçümlerinin Dağılımları……42
Şekil 25. Gebelik Durumuna Göre AMH İçin Roc Curve Eğrisi……51
Şekil 26. AMH Kesme Değerine Göre Gebelik Sonucu Dağılımları……52

KISALTMALAR

AMH : Anti Müllerian Hormon

FSH : Folikül Stimülan Hormon

LH : Luteinize Edici Hormon

E_2 : Östradiol

GnRH : Gonadotropin Uyarıcı Hormon

β hCG : Human Koryonik Gonadotropin

AFC : Antral Folikül sayısı

ICSI : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

WHO : World Health Organization

MIS : Müllerian İnhibe Edici Madde

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PIH : Pelvik İnflamatuar Hastalık

HSG : Histerosalpingografi

ÜYTE : Üremeye Yardımcı Tedavi

IUI : İntrauterin İnseminasyon

KR : Kromozom

KSST : Klomifen Sitrat Stimülasyon Testi

ART : Assisted Reproductive Tecnology

ÖZGEÇMİŞ

Hale Bayram

Klinik Embriyoloji Programı

Eğitim

Y.Ls.	2019	Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Programı
Ls.	2015	Marmara Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji
Ls.	2006	GATA Hemşirelik Yüksekokulu/ Hemşirelik
Lise	2002	Mehmet Tuncer Anadolu Lisesi

İş/İstihdam

2018 - Öğretim Görevlisi. Maltepe Üniversitesi Meslek Yüksekokulu/ Anestezi Programı

2017- 2018 Öğretim Görevlisi. İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu/ İlk ve Acil Yardım Programı

2015-2018 Özel Çağın Öncüsü Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi/ Meslek Dersleri Öğretmenliği

2006-2015 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi, Erzincan Asker Hastanesi ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi.

Yayınlar ve Diğer Bilimsel/Sanatsal Faaliyetler

"Tedaviye Dirençli Diyabetik Ayak Olgusunda Platelet Rich Plazma Jelin Kullanılması," **1.IHSCL Abstract Book**. 1:201, 2018.

Kişisel Bilgiler

Doğum yeri ve yılı : Çine/1985 Cinsiyet: Kadın

Yabancı diller : İngilizce

GSM / e-posta : 05062394056 / halebayram85@gmail.com

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1.Problem

İnfertilite üreme fonksiyonunun yerine getirilememesi olarak tanımlanır. İstatistiksel verilere göre üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir (Speroff vd., 1999). İnfertil tanısı konulan çiftlerde %30-40 erkeğe bağlı infertilite, %40-50'sinde ise kadına bağlı infertilite sorunları görülmektedir (Aka vd., 2013). İnfertilite üreme çağındaki bir çiftin, haftada en az iki kez, düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye rağmen 35 yaş altındaki kadınlarda 12 ay, 35 yaş ve üstü kadınlarda ise 6 aylık sürelerde gebelik elde edememesi olarak tanımlanır (Speroff vd., 1999). Sebebi açıklanamayan infertilite, infertilite pratiğinde kullanılan tüm standart tanısal testlerden normal sonuç elde edilip fekundabiliteyi bozan faktörlerin açığa çıkartılamadığı infertilite durumudur (Collins ve Crosignani, 1992). Tedavide ampirik uygulamaların kullanıldığı, infertilite laboratuvarlarını en çok zorlayan maliyetin fazla olduğu vaka grubunu oluşturur (Erdem, 2011).

Anti Müllerian Hormon üreme sağlığında over fizyopatolojisini değerlendirmede yüksek potansiyele sahip bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda her iki cinsiyette gonad hücrelerinden salgılanan bu hormonun, kadınlarda yaşın artmasıyla beraber kandaki seviyesinin düştüğü görülmektedir (Bolat vd., 2016). AMH'ın over rezervi belirlemedeki potansiyelinden yola çıkarak fertilizasyon ve gebelik sonuçlarını ön görmede etkisi var mıdır?

1.2.Amaç

Güncel yardımla üreme tedavilerinde soruna yönelik tedavi uygulanamayan açıklanamayan infertilite önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmada amaç günümüzde over rezervini belirlemede önemli bir belirteç olduğu bilinen serum AMH düzeyinin, sebebi açıklanamayan infertil hastalarda fertilizasyon ve gebelik oluşum oranını öngörmedeki etkisini göstermektir.

Bu amaçla cevaplandırılmaya çalışılan sorular şunlardır:

1. Kadınlarda serum AMH düzeyi yaşa bağlı değişkenlik gösterir mi?
2. AMH düzeyi referans değer aralığında olan tüm yaş grubundaki hastalarda fertilizasyon oranları eşit mi?
3. AMH düzeyi referans değer aralığında olan tüm yaş grubundaki hastalarda gebelik oranları eşit mi?
4. AMH düzeyi referans değerlerin altında bulunan kadınlarda fertilizasyon ve gebelik oranları azalır mı?

1.3.Önem

İnfertilite pratiğinde kullanılan tüm standart tanısal testlerden normal sonuç elde edilip fekundabiliteyi bozan faktörlerin açığa çıkartılamadığı açıklanamayan infertilite tanısı almış çiftlerde tanı ve tedaviye olumlu katkı sağlamak. Over rezervini öngörmede önemli bir ölçüt olan bu hormonun ICSI sikluslarında fertilizasyon ve gebelik tahminlerini değerlendirmek.

1.4.Varsayımlar

AMH günümüzde çokça değerlendirilen farklı etkileri araştırılan bir hormondur. Yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki AMH kadınlarda over rezervini belirlemede en önemli belirteçtir (Bolat vd., 2016 ; Asada vd., 2017; Kim vd., 2014 ; Duru vd., 2008). Objektif olarak ölçülebilmesi, yapılan bazı çalışmalarda menstrual siklusun her döneminde ölçülebilmesi ve değişkenlik göstermemesi nedeniyle de avantajlı bir yöntemdir. Ancak bazı çalışmalarda menstrual siklusta AMH seviyelerinin değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Duru vd., 2008; La Marca vd., 2007).

AMH fertilizasyon, gebelik oluşturma, klinik gebelik ve canlı doğumları öngörmede de çalışılmakta ve farklı tartışmalı sonuçlar elde edilmektedir. Yapılan çalışmaların bir kısmında AMH'ın fertilizasyon, klinik gebelik oluşturma tahmininde kullanılabileceği yönünde ancak canlı doğum tahmin etmede ise yetersiz olduğu sonucuna varılırken (Thomas vd., 2018; Xu vd., 2017); bir kısmında ise fertilizasyon ve klinik gebelik tahmininde kullanılamayacağı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (Alson vd., 2018; Borges vd., 2017).

1.5.Sınırlıklar

Tez kapsamında İstanbul genelindeki üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE) merkezlerindeki tüm hasta verileri kullanılmak istense de zaman kısıtlaması ve verilerin temininde karşılaşılan güçlükler nedeniyle sadece özel bir hastanenin tüp bebek ünitesinin verileri kullanıldı. Çalışma, araştırma kriterlerine uyan 76 hastanın elde edilen verileriyle sınırlıdır, genellenemez.

1.6.Tanımlar

İnfertilite: İnfertilite üreme çağındaki bir çiftin, haftada en az iki defa düzenli, korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel ilişkiye rağmen 35 yaşın altındaki kadınlarda 12 ay, 35 yaş ve üstündeki kadınlarda ise 6 aylık sürelerde gebelik elde edememesi olarak tanımlanır.

Açıklanamayan infertilite: İnfertilite pratiğinde kullanılan tüm standart tanısal testlerden normal sonuç elde edilip fekundabiliteyi bozan faktörlerin açığa çıkartılamadığı infertilite durumudur.

Antral folikül: Düzenli adet gören kadınlarda siklusun 2.ve 4. günü arasında ortalama çapları 2-10 mm arasında foliküllerdir.

Anti Müllerian Hormon: Müllerian inhibiting substans (MIS) olarakta adlandırılan Anti müllerian hormon (AMH) inhibin ve aktivin glikoproteinlerinin de dahil olduğu transforming faktör-β ailesinin bir üyesidir. AMH erkeklerde testislerdeki sertoli hücrelerinden, kadınlarda preantral ve antral folikülleri saran granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır.

Sperm: Erkeklerde mayoz bölünme sonucu oluşan 23 kromozomlu üreme hücreleridir.

Oosit: Kadınlarda mayoz bölünme sonucu oluşan 23 kromozomlu üreme hücreleridir. İnsan hücreleri arasında en büyüğüdür.

Fertilizasyon: Sperm ve oosit hücrelerinin birleşmesi ve 46 kromozoma sahip zigotun oluşması fertilizasyon olarak adlandırılır.

İmplantasyon: Fertilizasyon sonrasında oluşan zigotun uterus içerisine yerleşip gömülmesidir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite Nedir?

İnfertilite üreme çağındaki bir çiftin, haftada en az iki defa düzenli, korunma yöntemi kullanmaksızın cinsel ilişkiye rağmen 35 yaşın altındaki kadınlarda 12 ay, 35 yaş ve üstündeki kadınlarda ise 6 aylık sürelerde gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. İnfertilite toplumda üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir. Daha önce hiç gebelik oluşmamasına primer infertilite, canlı doğum olsun olmasın daha önce gebelik oluşmuş olan duruma sekonder infertilite denir. Son yıllarda kadınların eğitim ve kariyer çabaları artması, doğum kontrol yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması nedeniyle gebelik yaşı ilerlemiştir. Kadınlarda fetal dönemin 20. haftasında 6-7 milyon oogonia, doğumda 1-2 milyon oosit, pubertede 200.000-300.000 oosit bulunur ancak üreme çağında yalnızca 400-500 oosit olgunlaşır diğerleri atreziye uğrar. Bu olaya folikül atrezisi denir. Yaş arttıkça folikül kaybı görülür. 37-38 yaşına kadar azalma oranı sabitken sonrasında kayıplar hızlanır. Bu sebeple son yıllarda yardımcı üreme yöntemlerine talep artmıştır.

Fekundabilite bir menstrual siklus içerisinde gebeliğin oluşması ihtimalidir. Bu da normal bir çift için ilk 3 ayda %20-25, sonraki aylarda %11'e kadar düşmektedir.
Fekundite ise bir menstrual siklus içerisinde canlı doğumun olması ihtimalidir. Gebelik isteyen ve sorun olmayan çiftlerde ilk 3 ay %50, 6 ayda %75, 1 yılın sonunda %85, 2 yılın sonunda %93 ihtimalle gebelik oluşmaktadır (Speroff vd., 1999).

Tablo.1. Gebelik oluşumu için gereken süre (Speroff vd., 1999)

SÜRE	GEBELİK OLUŞMA YÜZDESİ
1-3 AY	%20-25
3 AY	%57
6 AY	%72
1 YIL	%85
2 YIL	%93

İnfertilite değerlendirmesi yapılırken çiftler beraber değerlendirilmelidir. Çiftlerin öyküsü, fizik muayenesi dikkatlice yapılmalıdır. Çiftlere yapılan sistematik değerlendirmeler sonucunda %85-90'ında infertiliteye neden olabilecek sebepler tespit edilebilmektedir. İnfertil çiftler değerlendirirken öncelikle basit yöntemlerden başlanmalı daha ileri aşamalarda daha detaylı yöntemler kullanılmalıdır.

2.1.1.İnfertiliteyi Etkileyen Faktörler

Yaş: Özellikle kadınlarda en önemli faktördür. Kadında doğurganlığın en yüksek olduğu yaş aralığı 25-28'dir (Speroff vd., 1999). İlerleyen yaşla fertilitenin azalmasının 2 nedeni olduğu düşünülmektedir. İlk olarak uterus fonksiyon bozukluğu, ikinci olarak ise oosit kalitesinde bozulma ve rezervlerinin azalmasıdır. Ancak oosit donasyonu ile ileri yaşlarda elde edilen gebeliklerde uterin fonksiyonlarda bozulmanın fertiliteyi çok fazla etkilemediği görülmektedir (Cahill, 2002).

Kadınlarda olduğu gibi erkek yaşı da infertiliteyi etkileyebilmekte ileri yaşla birlikte gonad fonksiyonunda bozulma, semen hacminde azalma, sperm parametrelerinin bozulması gibi faktörler öne çıkmaktadır (Kuhnert ve Nieschlag, 2004).

Doğum kontrol yöntemi kullanma durumu: Pelvik inflamatuar hastalık riskini yükselten rahim içi araç (RİA) kullanımları tubal faktörlerden kaynaklı infertiliteyi arttırmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda kullanılan doğum kontrol yöntemlerinin de gebe kalma sürelerini etkilediği gösterilmiştir (Grimes ve Schulz, 2004).

Diğer faktörler: Çiftlerin çalıştıkları iş yeri, meslekleri, beslenme şekilleri, sigara-alkol kullanımı, genetiği değiştirilmiş ve hormon içeren gıdalar ile stres dahil olmak üzere birçok çevresel faktörde infertilitede etkilidir. Çalışılan ortamda ağır metallere ve radyasyona maruz kalmak sperm sayısını önemli ölçüde etkilemektedir. Yine 2004 yılında Ryley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kilo artışının implantasyon ve gebelik oranını olumsuz yönde etkilediğine dair sonuçlar bulunmuştur (Ryley vd., 2004). İnfertilite kişilerde stres ve anksiyeteye neden olmakta bu da tedavide başarıyı azaltmaktadır (Boivin ve Schmidt, 2005).

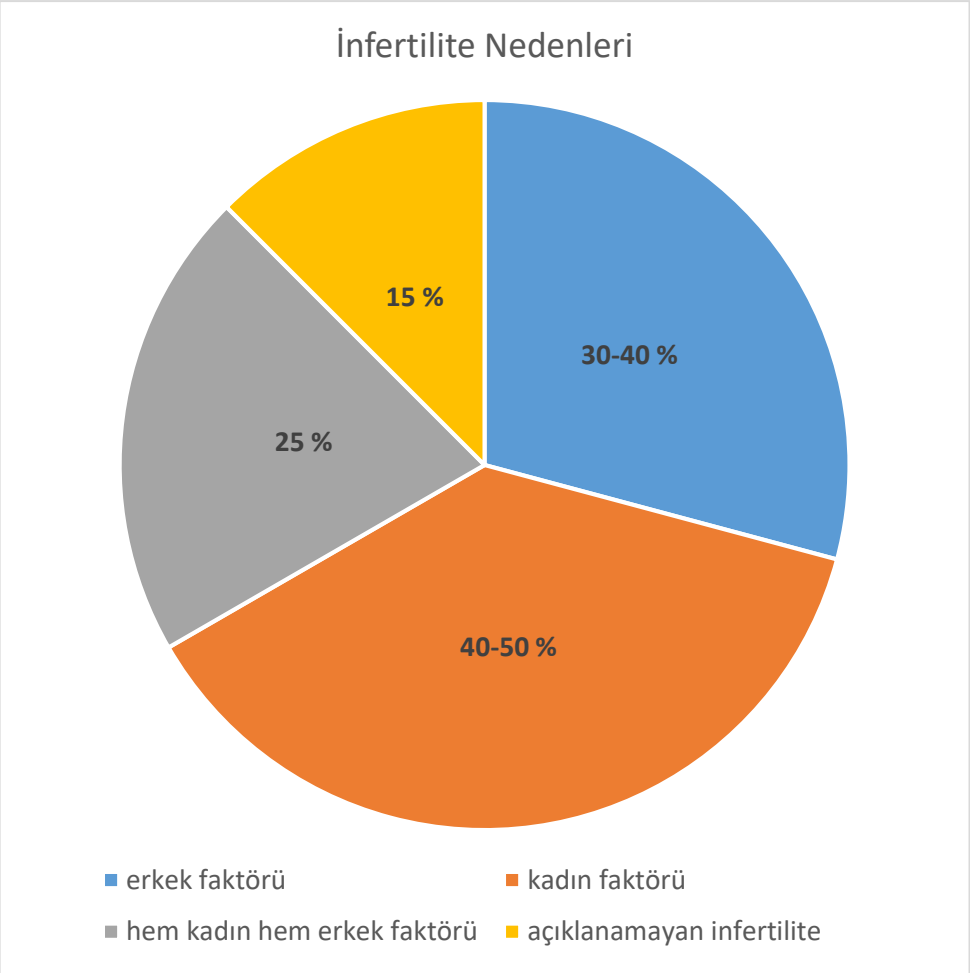
2.1.2.İnfertilite Nedenleri

İnfertilite nedenlerinin kesin olarak kadın ve erkekteki dağılım oranı saptanamamış olsa da; çiftlerdeki orana bakıldığında %30-40 erkek, %40-50 kadın, %25

oranında ise hem kadın hem erkeğe bağlı faktörler sorumlu tutulurken %15 ise açıklanamayan infertilitenin sorumlu olduğu görülmektedir (Speroff vd., 1999).

Tablo 2.İnfertilite Nedenleri (Speroff vd., 1999)

Erkek Faktörü	%30-40
Kadın Faktörü	%40-50
Erkek ve Kadın Faktörü	%25
Açıklanamayan İnfertilite	%15



Şekil 1. Çiftlerde İnfertilite Sebepleri

2.1.2.1.Erkek İnfertilitesi ve Nedenleri

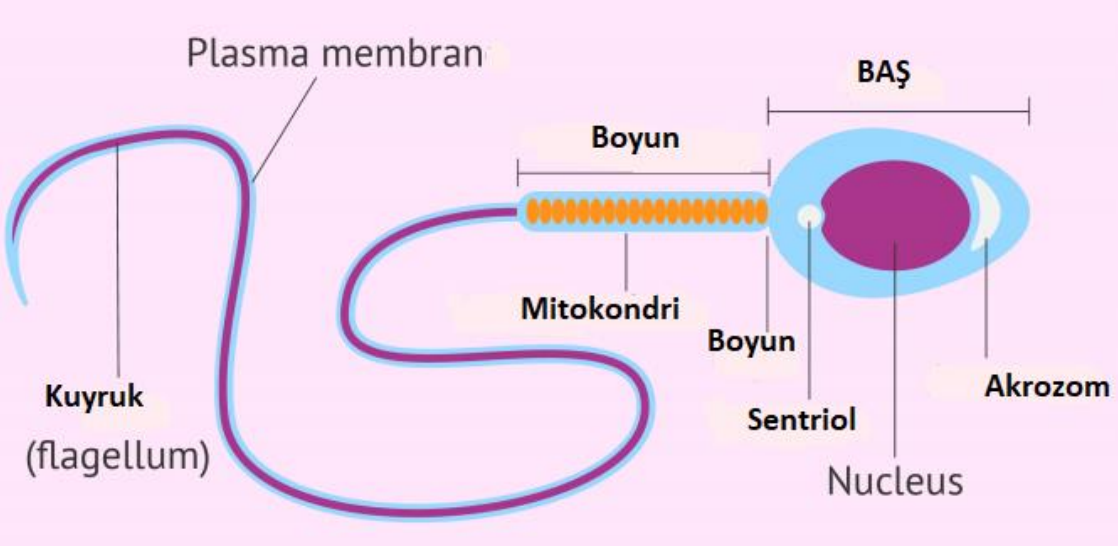
Çiftlerin %30-40'ında erkek faktörlü infertilite görülmektedir. Bu nedenle infertilite değerlendirmesi yapılırken bakılması gereken ilk testlerden birisi semen analizidir. Sperm analizi uygun koşullarda alınan ejekülatın değerlendirilmesiyle yapılır.

Tek semen analizi yeterli görülmemeli en az 1 hafta arayla 2 kez semen analizi yapılmalıdır (Dun ve Nezhat, 2012).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Semen Analizi Parametreleri (2010) (Cooper vd., 2010)

Miktar (Hacim)	1.5 ml
pH	≥ 7.2
ml deki sperm sayısı	≥ 15 milyon/ml
Toplam sperm sayısı	≥ 39 milyon/ml
Hareketlilik	%40 (PR+NP**) %32 PR*
Şekil	≥ %4
Canlılık	≥ 58
Lökosit miktarı	≤ 1milyon/ml

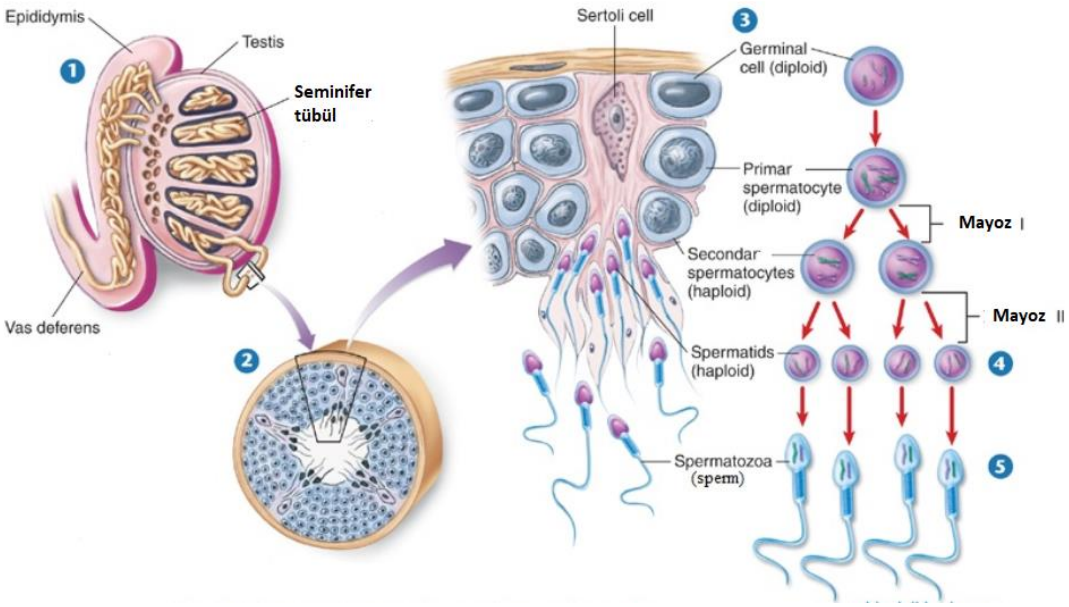
PR (Progresif hareketlilik), PR+NP (Total hareketlilik)



Şekil 2. Sperm yapısı
(Erişim adresi: https://www.invitra.com/sperm-cell/, Erişim Tarihi:19.02.2019)

Tablo 4. Erkek infertilitesine sebep olan faktörler (Boyraz, 2013)

1.	Hipotalomo-hipofizer hastalıklar (sekonder hipogonadizm)	% 1-2
2.	Testiküler hastalıklar (primer testiküler yetmezlik ve hipogonadizm)	% 30-40
3.	Post-testiküler hastalıklar	% 10-20
4.	Açıklanamayan	% 40



Şekil 3. Seminifer Tübüllerde Spermatogenez
(Erişim Adresi:https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-spermatogenesis-Spermatogenesis-occurs-within-the-seminiferous-tubules_fig2_267753964, Erişim tarihi:19.02.2019)

İnfertilite değerlendirmesi yapılırken hastanın öyküsü ayrıntılı biçimde alınır. Erkekle ilgili öyküde genetik ve gelişimsel bozukluklar, hipotalamik ve hipofizer hastalıklar, geçirilmiş testis enfeksiyonları, cinsel fonksiyon bozuklukları, hipospadias, inmemiş testis (kriptoorşidizm), pubertal gelişim, kabakulak sonrası orşit, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, testis ve skrotum ameliyatları ve cinsel ilişki sıklığı sorulmalıdır (Doğan, 2014).

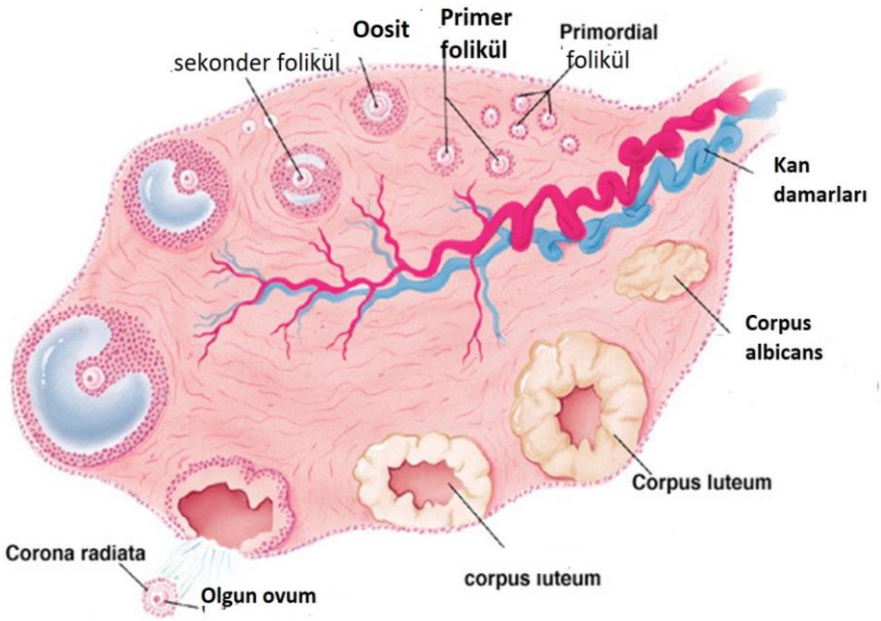
Erkek infertilitesinde en başlıca nedenler arasında konjenital ve gelişimsel bozukluklar sorumludur. Primer hipogonadizm ve erkek infertilitesinin en önemli nedenlerinden biri Klinefelter sendromudur. Y kromozomu mikrodelesyonları oligospermi ve azosperminin genetik nedenlerindendir (Ferlin vd., 2007).

Kriptoorşidizm fetal dönemde testislerin skrotum içerine inememesi olarak tanımlanır. Testisler abdomende, inguinal kanalda ya da ektopik bir alanda kalabilir bu da testis tümörü oluşma riskini arttırmaktadır. Yenidoğan döneminde testis muayenesi yapılmalı ve erken dönemde tespit edilip ameliyatla testisler skrotuma alınmalıdır (Rajfer vd., 1986).

Varikosel testisin venöz dönüşünü sağlayan pleksus pampiniformisi oluşturan venlerin aşırı derecede genişlemesi sonucu oluşan ve testise zarar veren bir damar hastalığıdır. 10 yaşın altındaki çocuklarda görülme sıklığı %1 iken pubertede bu oran %11'lere çıkmakta ve 13 yaşından sonra görülme oranı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Normal spermiyograma sahip erkeklerle infertil erkekler karşılaştırıldığında infertil erkeklerin çoğunluğunda varikosel tespit edilmiştir (Pryor ve Howards, 1987).

2.1.2.2. Kadın İnfertilitesi ve Nedenleri

Kadınlarda en sık görülen infertilite nedeni ovulasyon bozukluklarıdır. Bunun dışında endometriozis, pelvik adezyonlar, tubal faktörler, hiperprolaktinemi kadında görülen infertilitenin önemli nedenlerini oluşturmaktadır (Boyraz, 2013).



Şekil 4. Ovulasyon
(Erişim Adresi: http://www.futura-sciences.us/dico/d/biology-ovary-50002719, Erişim Tarihi:11.02.2019)

Ovulasyon Bozuklukları: Kadın infertilitesinin %10-25'i ovulasyon bozuklukları kaynaklıdır (Crosingnani ve Rubin, 2000). Ovulasyon, kadınlarda menstrual döngü sırasında primordial foliküllerin gelişerek oosite dönüştüğü ve 12-14. günlerde oositin atılmasıdır. Her ay düzenli adet gören, dismenore, memelerde hassasiyet, bulantı gibi menstrual sendromları yaşayan ve progesteron-östrojen içeren kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan kadınlarda ovulasyon görülür. Ancak bazı kadınlarda her ay

düzenli oosit atılmaz bu duruma oligoovulasyon ya da anovulasyon denir. Bu durumda kadında infertilite ile sonuçlanmaktadır (Boyraz, 2013).

Dünya Sağlık Örgütü Anovulasyon Sınıflandırması (WHO 2009) (Crosingnani ve Rubin, 2000).

WHO 1.Grup: Hipogonadotropik Hipogonadal Anovulasyon: GnRH'ın hipotalamustan sekresyonunun azalması veya hipofiz yanıtının azalması nedeniyle folikül stimülan hormon (FSH) ve östradiol (E_2) seviyelerinde azalma görülür. Anovultuar kadınların %5-10'unda görülmektedir.

WHO 2.Grup: FSH ve E_2 seviyeleri normal LH seviyesi ise normal veya yüksek bulunmaktadır. Anovulatuar kadınların %70-85'ini oluşturur. Çoğu kadına polikistik over sendromu saptanmıştır.

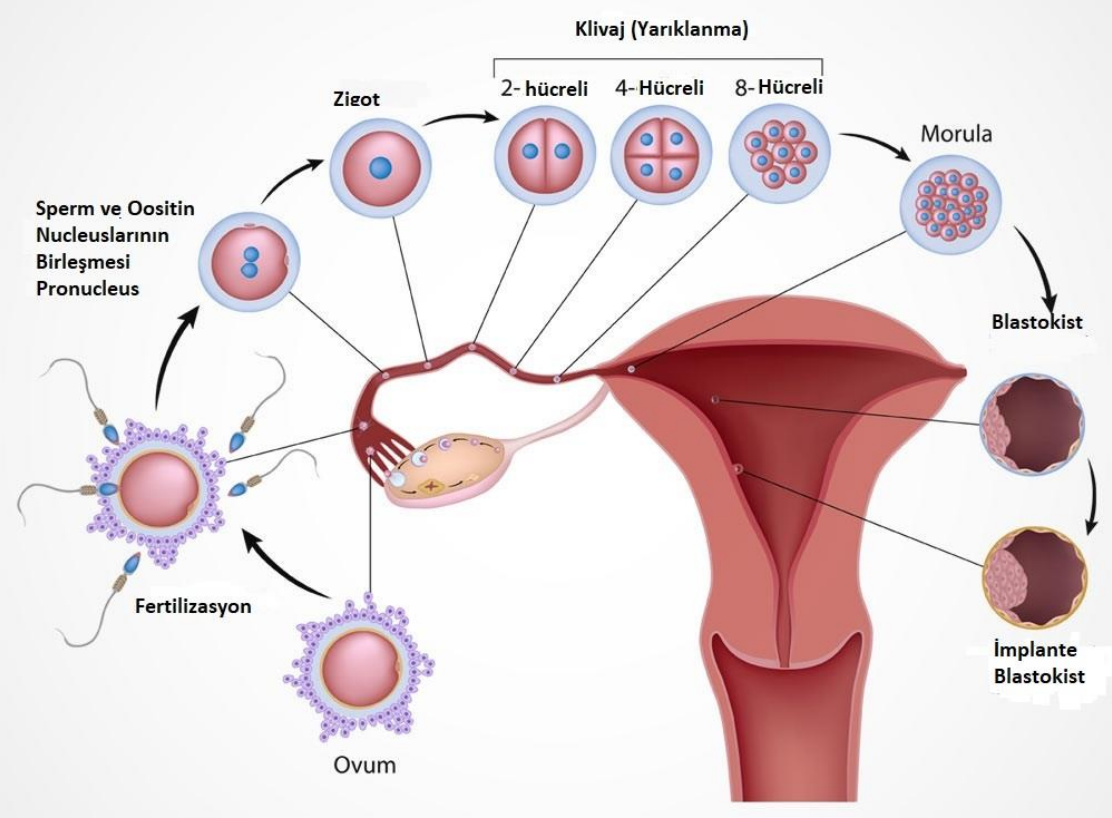
WHO 3.Grup: Primer overiyan yetmezlik birinci nedenidir.%10-30 arasındaki vaka grubunu oluşturur.

WHO 4.Grup: Hiperprolaktinemik anovulasyon: serum gonadotropin konsantrasyonları normal ya da düşüktür. İlaç kullanımı, hipotiroidi, hipofiz adenomları prolaktin miktarında artışa sebep olmaktadır.

Tablo 5. En sık görülen anovulasyon nedenleri (Boyar, 2013)

Hipergonadotropik amenore
Hipogonadotropik amenore
Hiperprolaktinemi
Cushing sendromu
Hipotiroidizm
Hipertiroidizm
Adrenal hastalıklar
Obezite
Anovulasyon ve polikistik over sendromu (PKOS)
İlaç kullanımı

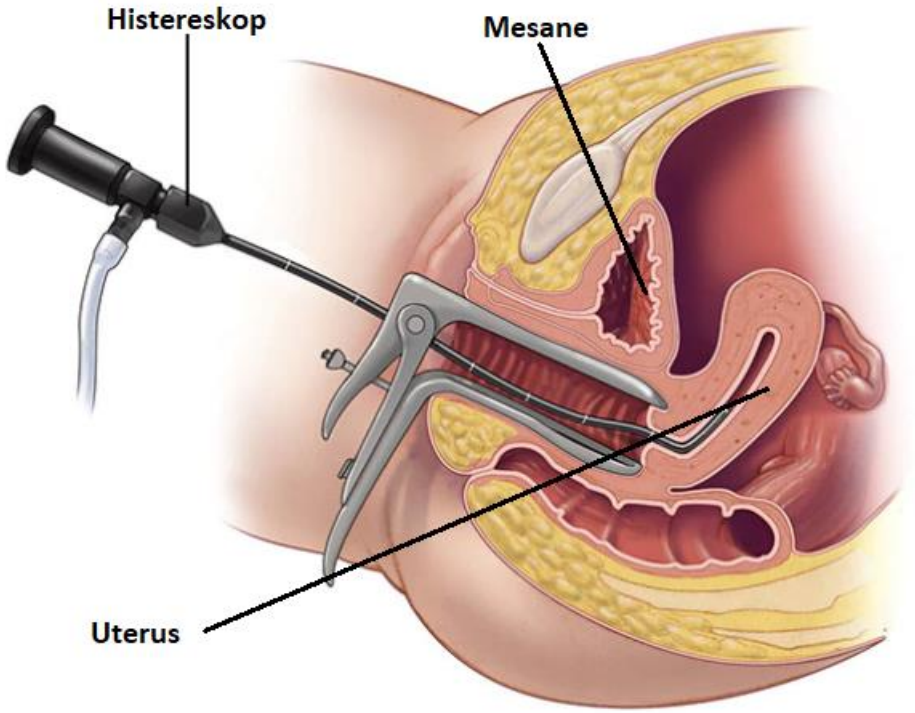
Tubal Faktörler: İnfertil çiftlerin %35'inde karşılaşılan sorun tubal faktörlerdir. Tubalar sperm ile ovumun karşılaştığı ve döllenmenin olduğu bölümdür. Tubal hastalıklar sperm ve ovumun taşınmasına engel olduğu için infertiliteye sebep olurlar. Kadının öyküsünde pelvik inflamatuar hastalık (PIH), rüptüre olmuş apandisit, ektopik gebelik, septik abortus olması tubal tıkanıklık riskini artırır. Tüpün uç kısmında tıkanıklık oluşması hidrosalpinkse neden olabilir (Weström vd., 1992). Hidrosalpinkste cerrahi olarak tüplerin çıkarılması ve hastanın IVF veya ICSI tedavisine yönlendirilmesi gerekir. Cerrahi sonrası IVF veya ICSI başarısının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tubal faktörlere bağlı olduğu düşünülen infertil kadınlarda tüpler histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopiyle değerlendirilmelidir (Johnson vd., 2004).



Şekil 5. Fallop Tüpleri ve Fertilizasyon
(ErişimAdresi:http://www.kinderwunschklinik.at/en/causes/female_infertiliy/blocked_fallopian_tubes/, Erişim Tarihi:15.02.2019)

Uterusa Bağlı Faktörler: Fertiliteyi engelleyen mekanik ve reseptivitede azalmaya bağlı implantasyonun gerçekleşmemesi uterin nedenlerin temelidir. Konjenital malformasyonlar, endometrial polipler, intrauterin adezyonlar, leiomyomlar uterin

faktörlerdir. Uterin faktörler direk infertilite sebebi olmasa da erken doğum, tekrarlayan gebelik kayıplarına yol açabilmektedir. İntrauterin patolojilerin tanısında ve tedavisinde histeroskopi altın standarttır (Boyraz, 2013).



Şekil 6. Histeroskopla Uterin İnceleme
(Erişim Adresi:https://www.mayoclinic.org/disease-conditions/uterine-polyps/diagnosis-treatment/drc-20378713, Erişim Tarihi:19.03.2019)

Servikal Faktörler: Servikal faktörler diğer faktörlere oranla daha az görülen infertilite sebeplerindendir. Servikal mukus spermleri filtreleme ve depo görevi yapar. Anormal morfolojiye sahip olan spermleri filtreler, morfolojisi normal olanları depolar ve canlı kalma sürelerini uzatır (Eggert vd., 1995). Cinsiyet hormonlarının değişimine bağlı olarak menstrual siklus boyunca değişen hormon seviyeleri servikal mukusun yapısını da etkilemektedir. Estrojen servikal mukus üretimini ve akışkanlığını artırıp spermin geçişini hızlandırır. Progesteron ise tam ters etki ile servikal mukus üretimini azaltıp sperm geçişini engeller ve gebelik olasılığını azaltır (Doğan, 2014).

Açıklanamayan İnfertilite: Ovulatuar bozukluğu veya tubal anomalileri bulunan kadınlarda, semen anormalileri olan erkeklerde infertilite nedenini saptamak daha kolaydır. Bu durumlar infertil çiftlerin yaklaşık %75'inde infertilitenin sebebini

oluşturmaktadır. Kalan %25'lik infertilite sebepleri ise endometriozis ya da servikal faktör, uterin yapışıklık, immünolojik faktörler gibi çeşitli faktörlere ve açıklanamayan nedenlere bağlı olarak görülmektedir (Ray vd., 2012). Açıklanamayan infertilite, infertilite pratiğinde kullanılan tüm standart tanısal testlerden normal sonuç elde edilip fekundabiliteyi bozan faktörlerin açığa çıkartılamadığı infertilite durumudur. Açıklanamayan infertilite tanısı normal sperm analizi, over rezervinin yeterli olması, ovulasyonun kanıtlanması, uterin kavitenin normal ve tubaların açık olduğunun gösterilmesinden sonra konulabilir. Standart testlerle saptanamayan bazı faktörlerin fekunditeyi azalttığı düşünülmektedir (Erdem, 2011).

Açıklanamayan infertilite tanısı almış çiftlerde tedavi ampiriktir. Amaç elde edilen sperm ve oosit sayısını artırmaya yöneliktir. Sperm ve oosit sayısını arttırarak elde edilen embriyo sayısını ve gebelik elde etme oranını artırmak amaçlanmaktadır.

2.1.3. İnfertil Çiftlerin Değerlendirilmesi

İnfertil çiftlerin değerlendirmesine başlamak için 1 yıl kesin kriter değildir. 35 yaş üstü kadınlarda, adet düzensizliği olanlarda, pelvik bölgede enfeksiyon ve endometriozis geçirmiş olanlarda, erkekte semen kalitesinin kötü olduğu tespit edilmiş hastalarda hemen incelemeye ve tedavi sürecine başlanması gerekir (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2008). Kadınlarda ovulatuar fonksiyon değerlendirmesi için menstrual siklus düzeni, idrarda LH, luteal fazla progesteron seviyesinin ölçümü, tubal açıklık ve uterin kavitenin değerlendirilmesi için histerosalpingografi, adetin 3. günü E_2 ve FSH seviyesinin ölçümü, TSH (tiroid stimulan hormon) seviyesi ölçümü ilk olarak yapılması gereken değerlendirme kriterleridir (Boyar, 2013; Brosens vd., 2004).

Bazı hastalarda pelvik ultrasonografi, laparoskopi ve 35 yaş üstündeki kadınlarda over rezervini değerlendirmek için anti müllerian hormon ölçümü, antral folikül sayımı ve serum inhibin A ve B düzeyi testleri yapılabilir (Demir, 2013).

Sebebi açıklanamayan infertilite, infertilite pratiğinde kullanılan tüm standart tanısal testlerden (ovulasyon değerlendirmesi, histerosalpingografi, laparoskopi ve semen analizi testlerinin) normal sonuç elde edilip fekundabiliteyi bozan faktörlerin açığa çıkartılamadığı infertilite durumudur. Tedavide ampirik uygulamaların kullanıldığı,

infertilite laboratuvarlarını en çok zorlayan maliyetin fazla olduğu vaka grubunu açıklanamayan infertil çiftler oluşturur (Erdem, 2011).

2.1.3.1. Öykü Alma ve Fizik Muayene

Çiftlerde değerlendirmeye öykü ve fizik muayeneyle başlanmalıdır. İnfertilite öyküsü alınırken dikkat edilmesi gerekenler:

- İnfertilite süresi, önceki değerlendirme ve tedavi sonuçları,
- Menstrual siklus uzunluğu ovulasyon zamanının tayini açısından önemlidir,
- Geçirilmiş cerrahi öyküsü, alınan tedaviler, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, galaktore, hirsutizm varlığı,
- Canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın daha önce geçirilmiş gebelik varlığı,
- Seksüel disfonksiyon varlığı, ilişki sıklığı,
- Ailede infertilite varlığı, genetik hastalık öyküsü,
- Egzersiz ve diyet öyküsü, yaş, sigara ve alkol kullanımı sorgulanması gerekmektedir (Boyraz, 2013).

2.1.3.2.Tanısal Testler

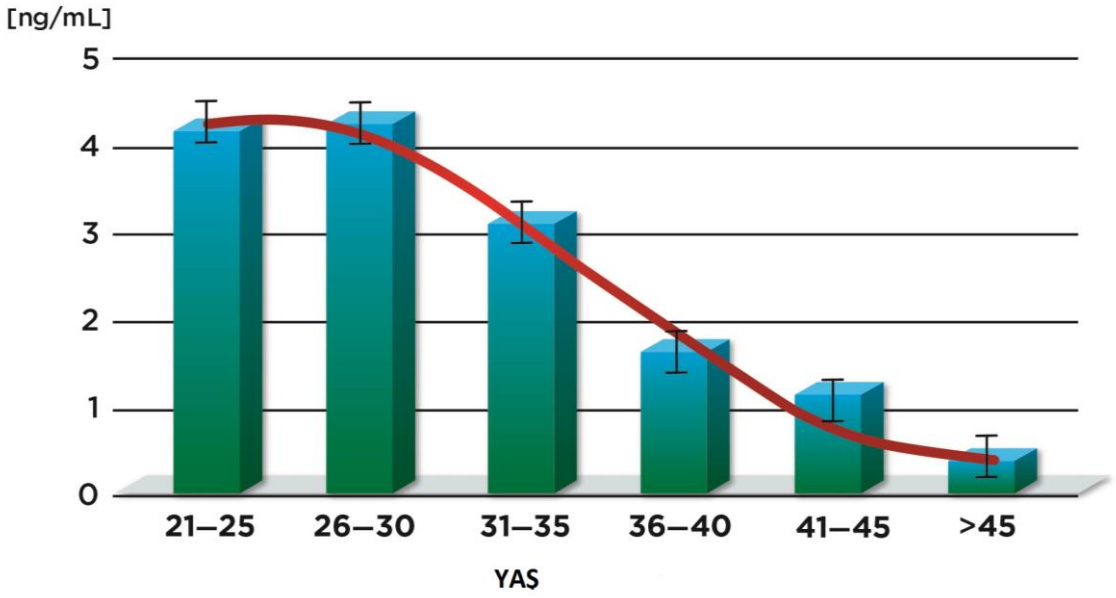
Ovulasyonun değerlendirilmesi: Ovulasyon bozuklukları infertilitenin en sık sebeplerinden biri olup kadın infertilitesinin değerlendirilmesinde önemli role sahiptir (Crosingnani ve Rubin, 2000).

Ovulasyon belirlemede en kolay yöntemlerden biri menstrual siklusun 21. gününe denk gelen midluteal dönemde progesteron seviyesine bakılmasıdır. Progesteron seviyesinin >3 ng/ml olması ovulasyon olduğunu kanıtlar (Wathen vd., 1984). Bir diğer ovulasyon göstergesi de idrarda LH ölçümü yapan kitlerdir. Ancak bu kitlerde sapma payı %5-10 oranındadır. Ovulasyon kanıtlamak için seri ultrasonografi, folikül gelişiminin takibi ya da endometrial biyopsi de yapılabilir ancak bunlar oldukça maliyetli ve invaziv girişimlerdir (Lambalk vd., 2004).

Over Rezervinin Belirlenmesi: İnfertilite değerlendirmesine başlarken over rezervi belirlenmesi önemli role sahiptir. Ancak over rezervi değerlendirme için ideal bir yöntem belirlenememiştir. 35 yaş üstü kadınlarda ya da genç olup prematür over yetmezliği riski olan hastalarda over rezervi değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu kadınlarda

3. gün FSH ölçümü, antral folikül sayımı, anti-müllerian hormon ölçümü ve klomifen sitrat testi yapılması önerilir (Scott vd., 1995; Templeton vd., 1996).

- **3.gün FSH ölçümü ve Klomifen Sitrat Stimülasyon Testi** : Over rezerv değerlendirmesinde en sık kullanılan testlerdir. KSST'nde menstrual siklusun 5-9. günler arası klomifen sitrat verilir. 3. ve 10. gün FSH, yine 3. gün E_2 ölçümü yapılır. Bu test over rezervi normal hastalarda menstrual dönemin erken döneminde overyan hormonların negatif geri bildirimi etkisiyle FSH'ı düşük seviyede tutar. Ancak over rezervi düşük olan hastalarda overyan hormon salınımı yetersiz olacağından FSH baskılanamaz ve siklusun erken döneminde FSH seviyesi yüksek olarak bulunur. 3.gün FSH düzeyi <10 mIU/ml bulunursa over rezervi yeterli, >20 mIU/ml bulunursa over düzeyi gebelik elde etmek için yetersiz olduğu sonucuna varılır (Abdalla ve Thum, 2004).
- **Antral folikül sayımı**: Düzenli mens gören kadınlarda siklusun 2.ve 4. günü arasında ortalama çapları 2-10 mm arasında olan foliküller ultrasonografi ile sayılır. 4-10 antral folikül bulunması over rezervinin iyi olduğunu, 4 den az olması ise kötü over rezervine sahip olduğunu gösterir (Broekmas vd., 2010).
- **Anti müllerian Hormon**: Müllerian inhibiting substans (MIS) olarakta adlandırılan Anti-müllerian hormon (AMH) inhibin ve aktivin glikoproteinlerinin de dahil olduğu transforming faktör-β ailesinin bir üyesidir (Lambalk vd., 2004). 72 kDa ağırlığında disülfit bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan dimetrik glikoproteindir. Doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidir (Scott vd., 1995; Templeton vd., 1996). AMH erkeklerde testislerdeki sertoli hücrelerinden, kadınlarda preantral ve antral foliküllerin etrafını saran granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır. Gestasyonun 36. haftasında granüloza hücrelerinde başlayan üretim menopoza dönemine kadar küçük antral foliküllerde devam eder. Sertoli hücrelerinde embriyogenezis ile başlayan AMH sekresyonu ömür boyu devam eder. Kadında AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası AMH düzeyi giderek azalır ve menopoz sonrası tespit edilemez (Teixeria vd., 2001; Rey vd., 2003).



Şekil 7. Anti Müllerian Hormon Seviyesinin Yaşa Bağlı Değişimi
(Erişim Adresi: http://www.clpmag.com/2018/06/anti-mullerian-hormone-testing/, Erişim Tarihi: 19.03.2019)

Serum AMH seviyeleri menstrual siklusun fazlarında, hamilelikte, GnRH antagonist kullanımında, hormonal kontrasepsiyonda farklılık göstermemektedir. Bu özelliği nedeniyle siklusun farklı günlerinde ölçüm yapabilme avantajı sağlar (La Marca vd., 2004). Over rezervinin azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle fekundabilite azalmaktadır. AMH son yıllarda over rezervini belirlemede önemli bir test olarak kullanılmaya başlamıştır. Menopoz ve ooferektomi sonrası AMH seviyesinin ölçülememesi AMH'ın yalnızca over kaynaklı olduğunu göstermektedir. AMH'ın FSH, inhibin ve E_2'ye göre over rezervini belirlemede daha iyi olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Demir, 2013).

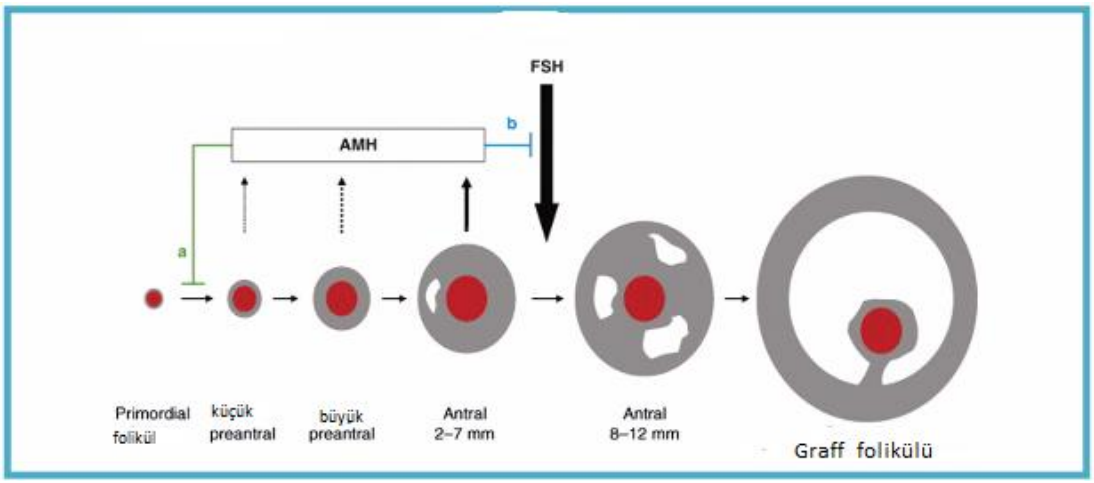
AMH serum, plazma veya foliküler sıvı örneklerinden ELİSA yöntemi ile çalışılabilmektedir. Alınan numuneler 24 saat içinde hemen çalışılmalı, 24 saatten fazla bekleyecekse -8°C'de saklanmalıdır. Eğer örnekler 30 günden daha fazla bekletilecekse de -20°C de dondurulmalıdır (Demir, 2013).

AMH sonuçları over rezervlerine göre yapılan bir çalışmada beş ayrı grupta:

- ≤0.38 ng/ml çok kötü over rezervi
- >0.38-≤2.19 ng/ml düşük over rezervi
- >2.19-≤4 ng/ml normal over rezervi
- >4-≤6.79 ng/ml artmış over rezervi
- >6.79 ng/dl polikistik over sendromu olarak değerlendirilmiş (Tsepelidis vd., 2007);

Başka bir çalışmada ise :

- ≤1.0 ng/dl çok düşük grup AMH
- 1.0-2.1 ng/dl düşük grup AMH
- 2.1-3.6 ng/dl orta grup AMH
- >3.6 ng/dl yüksek grup AMH olarak değerlendirilmiştir (Yılmaz, 2016).



Şekil 8. AMH menstrual siklustaki salınımı
(Erişim Adresi:https://www.semanticscholar.org/paper/Anti-Mullerian-hormone-(AMH)-as-a-predictive-marker-Marca-Sighinolfi/89bfd30686a61406f3e6381a983ffee3aa3710bb, Erişim Tarihi: 19.03.2019)

AMH'ın Over Rezervi Belirlemedeki Rolü

Over rezervi, oosit miktarı ve overlerde folikülogenezisi, oosit kalitesini ve yeterliliğini tanımlar (Doğan ve Berker, 2008). Over rezervi, primordial folikül sayısı ve oosit kalitesine bağlıdır. Primordial foliküller primer folikülleri oluşturur; primer foliküllerde gelişerek sekonder (preantral) folikülleri oluşturur. Bunlar da antral folikül havuzunu oluşturur. AMH foliküldeki granüloza hücrelerinde sentezlenir (te Velde ve Pearson, 2002). Reprodüktif dönemde over yaşlanmasına etkili bir çok faktör olduğu için

nedeni tam olarak belirlenememekte ancak bunun için farklı testler geliştirilmektedir. Over rezervi belirlemek için, vaginal ultrasonografi yardımıyla antral folikül sayısı, serum FSH, inhibin-B, E_2 ve AMH seviyeleri ölçülmektedir. AFS ve AMH ölçümleri son dönemde en yararlı testler olarak kabul edilmektedir (Demirtaş vd., 2014).

Anti-Müllerian hormonun yaş artışı ile serumdaki seviyesinde azalma görülse de menopoz dönemi yaklaşan kadınlarda çok az seviyede olan over rezervini belirleyen çok önemli bir belirteçtir. Xu ve arkadaşları AMH'ın over rezervini belirlemede en iyi yöntem olduğunu söylemiş ancak klinik gebeliği ön görmede başarısız bulmuşlardır (Xu vd., 2017). Alson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMH'ın IVF sonrası AFC ve canlı doğum oranını öngörmede etkili olduğu saptanmıştır (Alson vd., 2018). AMH laboratuvar ortamında ölçülen objektif bir değer olduğu için AFC sayımına göre daha az değişkenlik gösterir.

2.2.İnfertilite Tedavi Yöntemleri

1978 yılında ilk tüp bebeğin dünyaya gelmesinden bu yana tubal tıkanıklıklar, endometriozis, erkek faktörleri ve açıklanamayan infertilite durumlarında yardımcı üreme teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. 1978 den beri farklı yöntemler kullanılmış ve teknoloji ilerledikçe başarı oranı da artmıştır. Günümüzde tüp bebek laboratuvarlarında en çok kullanılan yardımcı üreme teknikleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

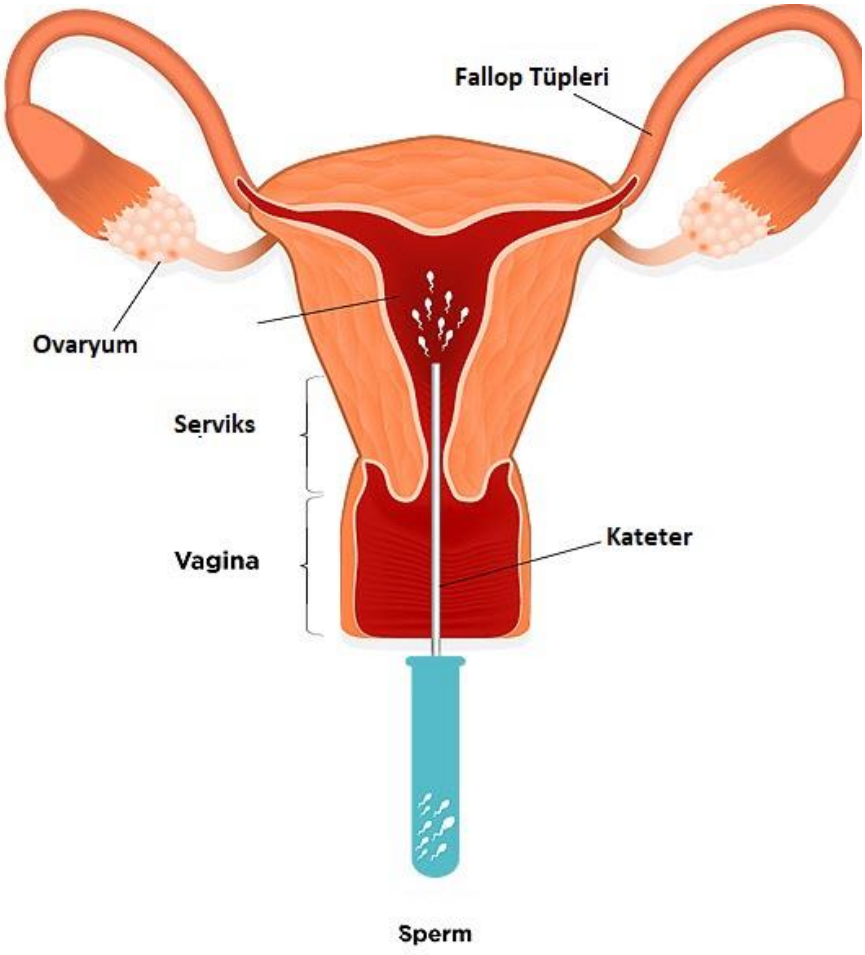
2.2.1.Klomifen Sitrat ve İntrauterin İnseminasyon

Ovulasyon indüksiyonu anovulatuvar olduğu tespit edilen hastalarda tedavi için ilk basamaktır. Kadın infertilitesinde %30-40 oranda ovulatuvar bozukluklar yer almaktadır. Ovulasyon indüksiyonunda amaç 16-18 mm boyutunda folikül elde etmektir. Günümüzde ovulasyon indüksiyonunda en çok kullanılan madde klomifen sitrattır (Guzick vd., 1999).

Klomifen sitrat hipotalamusta östrojen reseptörlerine bağlanarak GnRH ve buna bağlı gonadotropin salınımını arttırır. Ancak bazı hastalarda direk overleri ve hipofizi uyararak gonodatropin salgılattığı yönünde yapılmış çalışmalar da vardır (Adashi, 1986; Kessel ve Hsueh, 1987).

İntrauterin inseminasyon (IUI), özel yöntemlerle yıkanmış ve konsantrasyonu artırılmış hareketli spermlerin ovulasyon gününde kateter yardımıyla direk uterin

kaviteye verilmesi işlemidir. IUI hafif ve orta dereceli erkek faktörlü infertilite, ovulatuar bozukluklar, hafif endometriozis durumlarında, servikal faktörlerin etkili olduğu infertilite durumlarında ve açıklanamayan infertilitede kullanılan yöntemlerdendir (Merviel vd., 2010). IUI işleminde progresif hareketli sperm elde etmek için sperm bir takım yıkama işlemlerinden geçirilir. Amaç ölü spermlerden, lökositlerden ve anormal spermlerden kurtulmaktır. IUI sperm hazırlamak için iki farklı yöntemden yararlanılır. Swip-up yöntemi IUI sperm hazırlamada en çok kullanılanıdır. Özel bir solüsyon içerisine konulan spermlerin iyi ve hareketli olanlarının yüzerek yüzeye çıkması esasına dayanır. Bir diğer yöntem ise dansite gradiyent santrifüj yöntemidir. Yine spermler özel solüsyon içerisinde santrifüj edilerek grandiyenti yüksek olan hareketli spermlerin elde edilmesini sağlar (Henkel ve Schill, 2003). IUI maliyet olarak en uygun yöntemlerden olması, en az invaziv girişim gerektiren yöntemlerden biri olduğu için avantajlı bir uygulamadır ancak başarısı tartışmalı, ortalama klinik gebelik oranları %10-20 arasındadır. (Güven ve Günalp, 2008). İntrauterin inseminasyon gebelik oranı karşılaştırıldığında çift başına %23.50, siklus başına %13.03 bulunurken (Kılıçdağ vd., 2005); diğer bir çalışmada gebelik oranı çift başına %19.8, siklus başına %10.9 bulunmuştur. (Erdoğan vd., 2015) IUI başarısını kadına yönelik yaş, infertilite nedeni, hCG günündeki folikül sayısı, hCG günüdeki endometriyal kalınlık gibi bir çok faktör etkilemektedir. IUI tubal açıklığın kanıtlandığı, hafif derecede erkek infertilitesi ya da açıklanamayan infertilite durumlarında kullanılabilir (Merviel vd., 2010).

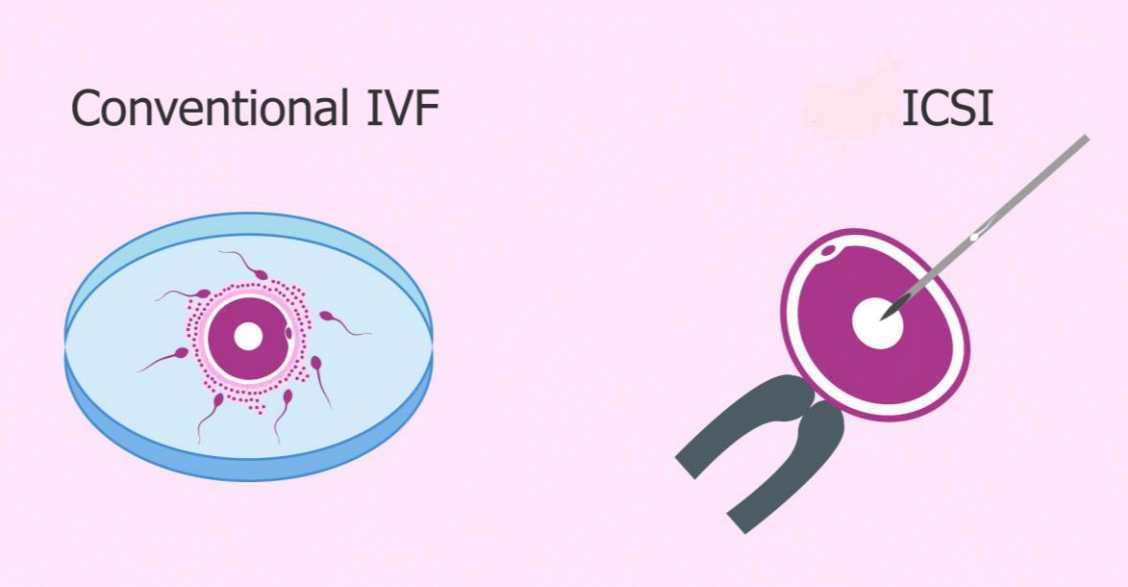


Şekil 9. İntrauterin İnseminasyon
(Erişim Adresi:http://www.fertilitext.org/intrauterine-insemination-iui/, Erişim Tarihi:13.02.2019)

2.2.2. Klasik İn Vitro Fertilizasyon (Konvansiyonel IVF)

Eksojen gonadotropinler aracılığıyla oluşturulan kontrollü over stimülasyon sonrası transvajinal ultrasonografi yardımıyla oosit toplama işlemi yapılır (Speroff ve Fritz, 2013). Erkekten alınan semen örneğinde de spermlerin kapasitasyonunu tamamlaması açısından özel mediumlar içerisinde yine yıkama ve yüzdürme gibi yöntemlerle sağlıklı ve hareketli olanlarının konsantre edilmesi sonrası oositle spermler kültür ortamına bırakılır. Oosit başına en az 100.000 kapasite olmuş sperm kültür kabına konularak inkübe edilir ve 16-18 saat sonra fertilizasyon oluşması beklenir (Çavuşoğlu, 2015). Sperm konulduktan 2-3. veya 5. gün embriyolar geliştiğinde hastaya transfer edilir. Embriyo transferi genellikle fertilizasyon sonrası 2-3. günde transabdominal ultrasonografi altında yumuşak servikal kateterle uterusa bırakılmasıyla yapılır. Embriyo transferinin amacı atravmatik ve hızlı şekilde

embriyonun uterusa ulaşmasını sağlamaktır. Ultrasonografiyle izlemekteki amaç ise kateterin doğru ilerlediğinden emin olmak, uterusu istenmeyen travmalardan korumak ve embriyoyu doğru yere bırakmaktır. Ancak konvasiyonel IVF düşük sperm sayısı, sperm morfolojisinde bozukluk, motilitesinin az olduğu durumlarda başarısız olur. Bu nedenle erkek kaynaklı infertilite durumlarında kullanılması önerilmez (Özsait ve Bulgurcuoğlu, 2009).



Şekil 10. Klasik (Konvansiyonel) IVF ve ICSI şeması
(Erişim Adresi: https://www.invitra.com/intracytoplasmic-sperm-injection-icsi/differences-between-conventional-ivf-and-ivf-icsi/, Erişim Tarihi:13.02.2019)

2.2.3.İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

Tek bir spermin mikropipetler yardımıyla direk olarak oosit içine konulması işlemidir. Erkek infertilitesi açısından önemli bir dönem başlamış spermle oositin yaklaşması sağlanmıştır. Bir oositin fertilizasyonu için sadece fonksiyonel bir genomu ve sentrozomu olan bir spermatozoa yeterli olmaktadır. Kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellusida (ZP) ve oolemmanın tanınması ve geçilmesi işlemleri atlanmış olur. 1992 yılında Palermo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonrasında canlı doğum elde ettiklerini bildirmişlerdir (Palermo vd., 1992). İnsan oositlerinde ilk ICSI işlemi 1998 yılında Lazendorf ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Lazendorf vd., 1988).

ICSI oositlerin OPU ile toplanmasından sonra seçilen morfolojisi ve hareketliliği en iyi spermin mikropipet yardımıyla oosit sitoplazması içine bırakılması işlemidir. Özellikle erkek infertilitesinde en etkili tedavi yöntemidir. ICSI işleminde sitoplazmaya tek bir sperm enjekte edilir (Steirteghem, 2007).

ICSI yapılmadan önceki basamaklar şunlardır:

- Canlı sperm hücresinin seçilmesi
- Spermin hareketsizleştirilmesi
- Oositin uygun pozisyona getirilmesi
- Oosit hücre membranında açıklık oluşturulması

ICSI işlemi için öncelikle oositler 37 °C de %5 CO_2 li ortamda 1-9 saat bekletilir ve kültür mediumu içeren steril petriler hazırlanır. ICSI işlemi için steril mikropipetler ve mikromanipülatörlerle birlikte inversiyon mikroskobu kullanılır. Mikroskopta işlem yapılırken ısı 37°C olmalıdır. Oositler ısı değişimlerine oldukça duyarlı hücrelerdir ve ısı 37°C nin altına düştüğünde mayotik iğ iplikçiklerinde geri dönüşsüz hasarlar oluşabilir. Mikroenjeksiyon işlemi steril ve embriyotoksik olmayan malzemeler kullanılmalıdır. Sperm kuyruk kısmının ortasından mikropipetle bastırılarak hareketsizleştirilir ve yakalanır. Pipete alınan hareketsizleştirilmiş sperm oosit içine enjekte edildikten sonra oositler özel mediumların bulunduğu kültür kaplarına alınır. 16-18 saat sonra döllenme kontrolü yapılır (Steirteghem, 2007).

Tablo 6. ICSI Endikasyonları (Yar, 2012)

1. Şiddetli oligoasthenoteratozoospermi
2. Başarısız IVF öyküsü
3. Antisperm antikorları
4. Ejekulatuar disfonksiyon bozuklukları
5. Bilateral ejekulatuar duktus obstrüksiyonu
6. Bilateral vas deferenslerin konjenital yokluğu
7. Young sendromu
8. Testiküler yetmezlik sebebiyle azospermi
9. Başarısız vazostomi ve vazoepididimostomi
10. Nekrozoospermi
11. Fibroz nedeniyle epididimal sperm toplanmaması
12. Globozoospermi
13. İmmotil silia sendromu



Şekil 11. Mikropipetle spermin oosit sitoplazmasına bırakılması
(Erişim Adresi: https://tomsk.genom-eko.ru/services/donorstvo-i-surrogatnoe-materinstvo/embriolog-tomsk/, Erişim Tarihi:14.02.2019)

2.3.Fertilizasyon

Oogenezis ve spermatogeneziz sonucunda oluşan insan gamet hücreleri embriyonik dönemde başlayıp üreme çağlarında da aktif hale gelmektedir. Fertilizasyon metafaz II oosit ve sperm arasında gerçekleşen bir takım kompleks olaylar sonucunda oolemma ve sperm hücre zarlarının füzyonuyla gerçekleşen sperm ve hücre nukleuslarının birleşmesi ve tek bir 2n nukleuslu zigotun oluşmasıdır. Metafaz II de beklemekte olan oosit spermin oolemmadan geçmesi sonrasında mayoz II bölünmesini tamamlar (Gedikli vd., 2013).

2.3.1.Kapasitasyon

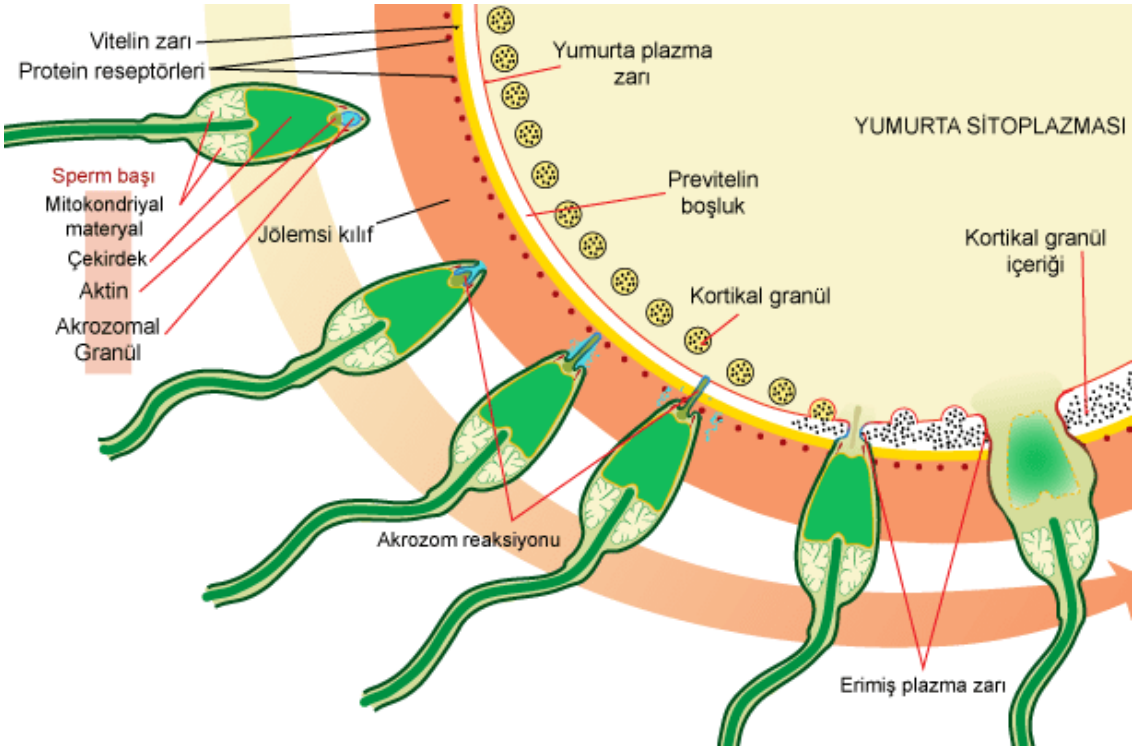
Spermin fertilizasyon yeteneğini kazanabilmesi için dişinin genital kanalında kapasitasyon olarak adlandırılan bir takım değişiklikler geçirir. Kapasitasyon işlemi yaklaşık 7 saat sürer ve genellikle büyük kısmı fallop tüplerinde gerçekleşir (Gedikli vd., 2013).



Şekil 12. Kapasitasyon
(Erişim Adresi: www.tipilmi.org, Erişim Tarihi:13.02.2019)

2.3.2.Akrozom Reaksiyonu

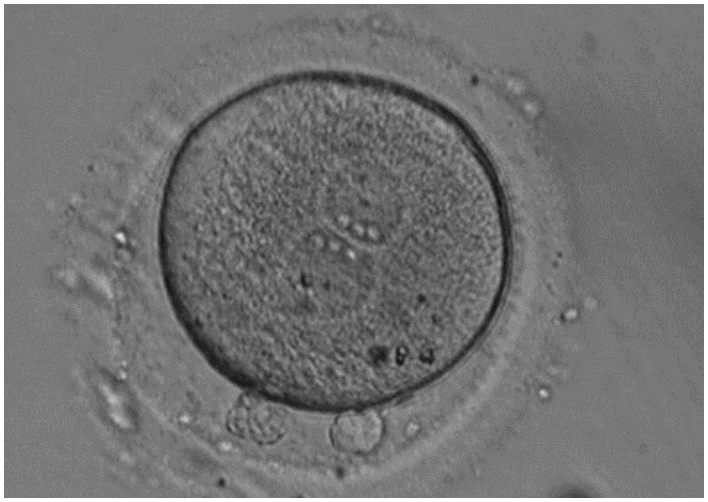
Zona pellusida oogenezis sırasında oosit ve folikül hücreleri arasındaki ilişkiye yardımcı olur. Gelişim dönemleri boyunca oositleri ve embriyoları korur. Fertilizasyon olurken ve sonrasında spermle etkileşimini de kontrol eder. Zona pellusidası olmayan dişiler genelde infertildir. Sperm baş kısmının 2/3 ünü kaplayan akrozom adı verilen bölümde bulunan akrozin ve hyalüronidaz enzimleri bulunur. Bu enzimler kapasitasyon yeteneğini kazanmış olan spermin zona pelllusidaya penetre olabilmesi için gerekli akrozom reaksiyonunu gerçekleştirir. Sperm zona pellusidaya yapıştığında sperm baş kısmında bulunan spesifik reseptörler aktive olur ve akrozom içeriği dışarı verilir. Akrozom reaksiyonu gerçekleşmeyen sperm oolemmaya bağlanamaz (Hirohashi vd., 2003).



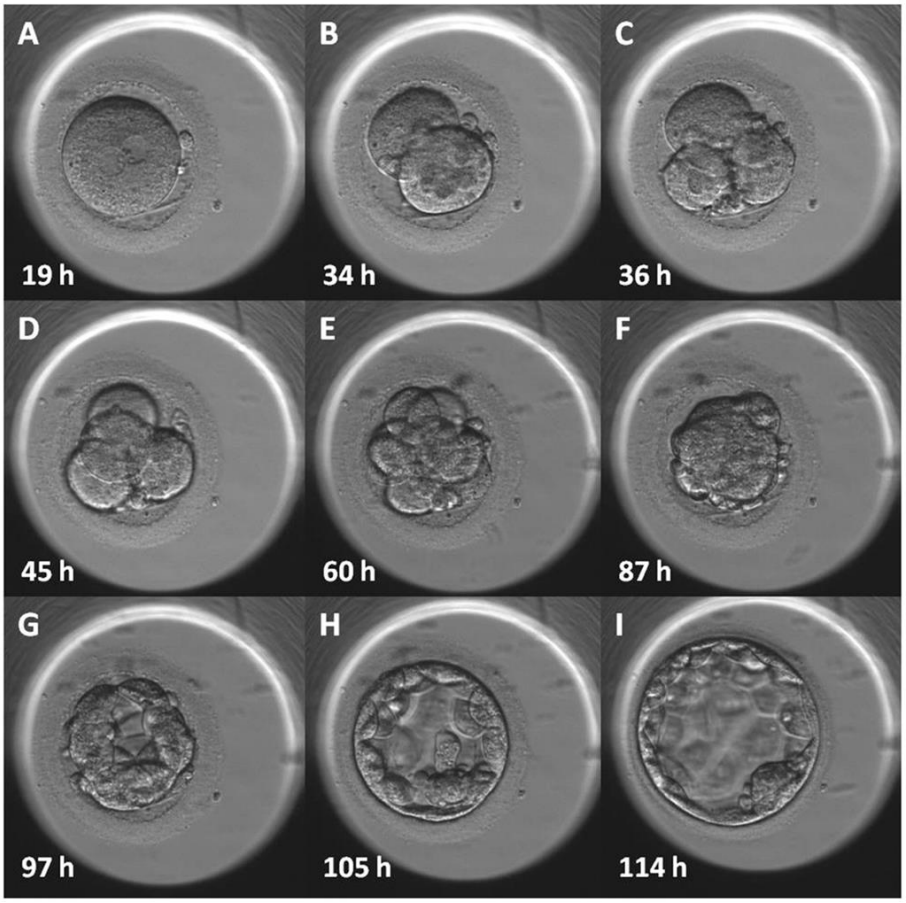
Şekil 13. Fertilizasyon, akrozom ve oosit membran reaksiyonu
(Erişim Adresi:https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acrosome_reaction_diagram_de.svg, Erişim Tarihi:13.02.2019)

2.3.3.Oosit ve Sperm Hücresinin Birleşmesi

Fertilizasyondan önce oosit mayoz II nin metafazında bekleme evresindedir. Sperm zona pellusidaya temas ettiği anda akrozom reaksiyonu geçirip penetre olur ve zona pellusidanın geçirgenliğini değiştirir. Bu olaya zona reaksiyonu denir. Bu esnada oositte de bir takım değişiklikler olur. Bunlardan biri intrasellüler sıvıdaki Ca^{+2} artışıyla 2. mayoz bölünmenin tamamlanmasıdır. 2. mayozun tamamlanmasıyla olgun oosit ve 2. polar cisim oluşur. Oluşan oositin nukleusuna dişi pronukleus adı verilir. Kortikal granüller aktifleşip perivitellin aralığa lizozomlardan enzimler salınır ve zona pellusida kalınlaşır. Membran depolarizasyonu sonucu hızla blok oluşur ve polispermi engellenmiş olur. Oosit içerisine giren spermin nuklear içeriği dağılır, kuyruğu ve mitokondrisi dejenere olur. Spermin kromatin ipliğinin nuklear membranda küçülmesiyle erkek pronukleus oluşur ve pronukleuslar kaynaşmasıyla fertilizasyon gerçekleşir (Vardı, 2011).

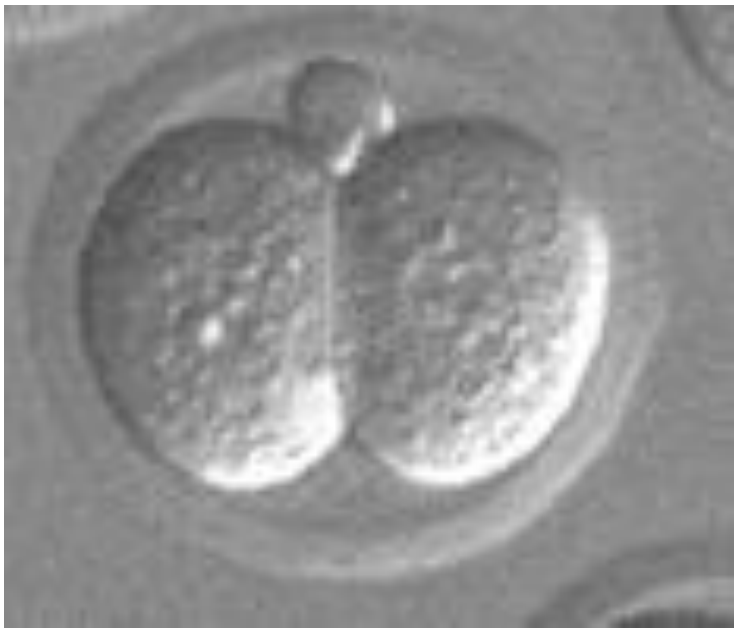


Şekil 14. İki Polar Cisimciği ve İki Pronukleusu Olan Döllenmiş Oosit
(Erişim Adresi: http://www.clpmag.com/2018/06/anti-mullerian-hormone-testing/, Erişim Tarihi: 19.03.2019)



Şekil 15. Embriyo Gelişimi
(Erişim Adresi:https://www.cambridge.org/core/books/culture-media-solutions-and-systems-in-human-art/time-lapse-imaging-of-embryo-development-using-morphokinetic-analysis-to-select-viable-embryos/ED3385F4DEFF95921E05E4845F90279C, Erişim Tarihi:19.03.2019)

Fertilizasyonla beraber sekonder oosit 2. mayoz bölünmesini tamamlar, diploid kromozomlu (46 kr) zigot oluşur, kromozomların yarısı anneden yarısı babadan geldiği için cins varyansları oluşur, embriyonun cinsiyeti belirlenir, zigotta bir dizi mitoz bölünme olur buna yarıklanma (klivaj) denir. Zigot, erkek ve dişi pronukleuslarının birleşmesiyle oluşur. Zigot hemen 1. mitoz bölünmeye girer ve 1. yarıklanma oluşur. Yarıklamada sadece hücre artışı olur sitoplazma artışı olmaz (Vardı, 2011).



Şekil 16. Klivaj embriyosu
(Erişim Adresi: http://www3.jabsom.hawaii.edu/Grad_DRB/faculty/alarcon.html, Erişim Tarihi:14.03.2019)

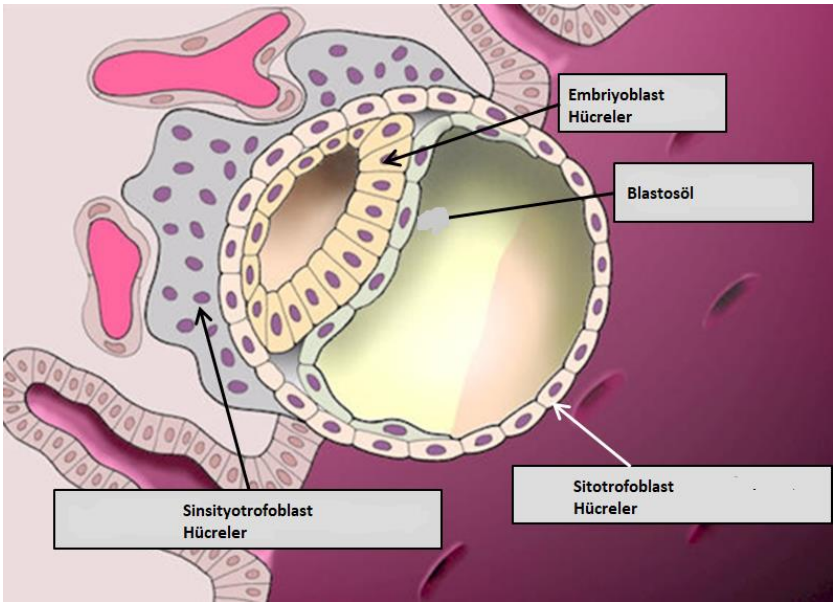
2.4.Gebelik

2.4.1.İmplantasyon

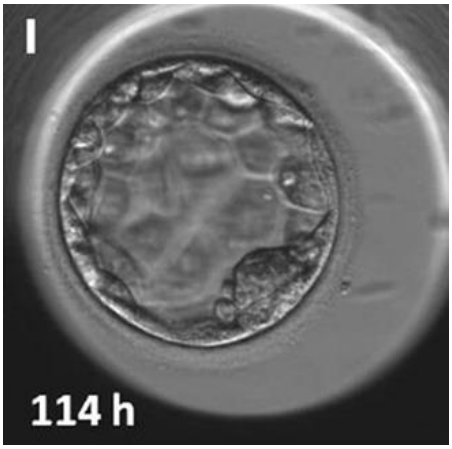
Zigot ampulla bölgesinde oluştuktan sonra mitoz bölünme sonucu yarıklanır ve blastomer adı verilen iki hücre oluşur. Her bir blastomer seri mitoz bölünmeler geçirir, uterusa doğru taşınmaya başlar sonucunda hücre yığınları şeklini alır. Bu şekle morula denir. 5. günde blastomerler yassılaşıp kenara itilerek içi sıvı dolu taşlı yüzük görünümümde blastokisti oluşturur (Gökçimen ve Temel, 2004).

Blastokist düzenli ve yuvarlak şekillidir. Halkayı çevreleyen yassı hücrelere trofoblast, yüzüğün taş kısmını oluşturan bölgedeki hücrelere ise embriyoblast denir. Kendiliğinden oluşan gebeliklerde ovulasyondan itibaren 5-7. günlerde, yardımcı üreme

teknikleri olan klasik IVF ya da ICSI de 5. günde blastokist gelişir. Blastokistin etrafındaki zona pellusida incelmeye başlar ve sonrasında kaybolur. Zona pellusida kaybolur olmaz iç hücre kitlesi endometriuma yapışır ve gömülmeye başlar. Buna implantasyon denir. İmplantasyon genellikle uterusun arka duvarına olur. İmplantasyon zamanında endometriyum sekretuvar fazdadır (Çalımlıoğlu, 2011).



Şekil 17. Blastokist
(Erişim adresi: https://wisc.pb.unizin.org/embryology2/blastocyst-implantation-2/, Erişim Tarihi:19.03.2019)



Şekil 18. 114. Saat Blastokist Embriyoskop Görüntüsü
(Erişim adresi:https://www.cambridge.org/core/books/culture-media-solutions-and-systems-in-human-art/time-lapse-imaging-of-embryo-development-using-morphokinetic-analysis-to-select-viable-embryos/ED3385F4DEFF95921E05E4845F90279C, Erişim Tarihi:19.03.2019)

2.4.2. Gebelik Tespiti

Normal şartlarda gebe kalan kadınlarda adet gününün gecikmesi sonrası kanda ve idrarda β hCG hormonuna bakılarak gebelik tespiti yapılır. IVF veya ICSI tedavisi gören kadınlarda ise embriyo transferi sonrası 10-12. günde β hCG hormonu bakılarak gebelik tespit edilir. Embriyo transferinden 5. gün embriyosu transfer edilmişse 2 gün içerisinde implantasyon gerçekleşir. β hCG üretimi embriyonun implantasyonu sonrası trofoblastların gelişmesiyle oluşan sinsityotrafoblastlar tarafından yapılır (Celtemen, 2011).

2.4.2.1. Kimyasal Gebelik

Döllenen yumurtanın sağlıklı bir embriyo oluşturamaması, gebeliğin yalnızca biyokimyasal testlerle tespit edilmesidir. Gebelik hormonu olarak bilinen β HCG pozitiftir ancak devamından zigot uterusa yerleşemez ve gebelik oluşmaz (Taşhan, 2007).

2.4.2.2. Klinik Gebelik

β hCG kanda pozitif olarak tespit edildikten sonra embriyonal dönemde gebelik kesesinin ultrasonografi ile tespit edildiği durumdur. Kadında gebelikle ilgili tüm belirtiler görülmeye başlar.

2.4.2.3. Abortus

Gebeliğin 20.haftasından önce yada fetüsün ağırlığı 500 gramın altında olduğu dönemde gebeliğin sonlanması abortus olarak adlandırılır. Tüm gebeliklerin %50-70'i klinik gebeliklerinde %10-15'i abortusla sonuçlanabilir. Abortusların yaklaşık %80'i ilk 12 hafta içerisinde görülür ve bunların yaklaşık %50 sinde neden kromozomal anomalilerdir. 12. haftadan sonraki abortuslarda maternal nedenler daha fazladır (Taşhan, 2007; Deniz vd., 2016).

BÖLÜM 3. YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu çalışma retrospektif tipte yapıldı.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, İstanbul'da bir özel hastanenin tüp bebek ünitesinin 2010-2018 yılları arasındaki verileri taranarak yapıldı.

3.3. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini İstanbul'da bir özel hastanenin tüp bebek ünitesinin 2010-2018 yılları arasında açıklanamayan infertilite tanısıyla yardımcı üreme teknikleri tedavisi gören 1408 olgu oluşturdu. Araştırmanın örneklemini; AMH değerlerine bakıldı, AMH'ı 1-3.5 ng/ml aralığında olan 20-35 yaş arası 86 olgunun verileri alındı. Ancak 10 olgunun verilerine bakıldığında sikluslarının over hiperstimulasyon sendromu, opu da matür oosit elde edilememesi, hCG günü progesteron yükselmesi ve endometriyal sebeplerden dolayı iptal edildiği ve embriyo transferi yapılmadığı görülmüş bu sebeple bu olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışma 76 olguyla retrospektif olarak tamamlandı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- 20-35 yaş aralığında olmak
- AMH değerleri $1 \geq - \leq 3.5$ olmak
- Erkekte sperm parametrelerinin normal olması
- Kadında tubal, uterin veya diğer infertilite faktörlerinin olmaması

AMH gruplandırması;

- Düşük Grup: 1-1.99 ng/ml
- Normal Grup: 2-2.99 ng/ml
- Yüksek Grup: 3-3.5 ng/dl

3.4.Veriler ve Toplanması

Çalışma, Eylül 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında, özel bir hastanenin tüp bebek ünitesinde 2010-2018 yılları arasında tedavi gören 1408 olgunun dosyası tarandı ve çalışma kriterlerine uyan 76 olgu ile gerçekleştirildi. Olguların yaşları 22-35 arasında değişmekte olup, ortalama 30.96±2.74 yıldır; %38.2'si (n=29) 30 yaş ve altında, %61.8'i (n=47) 30 yaş üzerindedir.

3.5.Verilerin Çözümlenmesi ve Yorumlanması

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı ile yapıldı. Çalışmadaki veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, medyan, standart sapma, yüzde, frekans, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları değerlendirilirken Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student testi; normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmaları ise Mann Whitney U testi ile, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin üç ve üzeri grup karşılaştırmaları ise Kruskal Wallis testi ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn testi ile yapıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Gebelik durumuna göre cut off noktası belirlemede ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı. Gebelik üzerine etkili faktörlerin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılıklar en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:

- 0 - 0.25 Çok zayıf
- 0.26 – 0.49 Zayıf
- 0.50 – 0.69 Orta
- 0.70 – 0.89 İyi

- 0.90 – 1.00 Çok iyi

-Akgül A. Çevik O. (2003) "İstatistiksel Analiz Teknikleri", Emek Ofset, Ankara

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

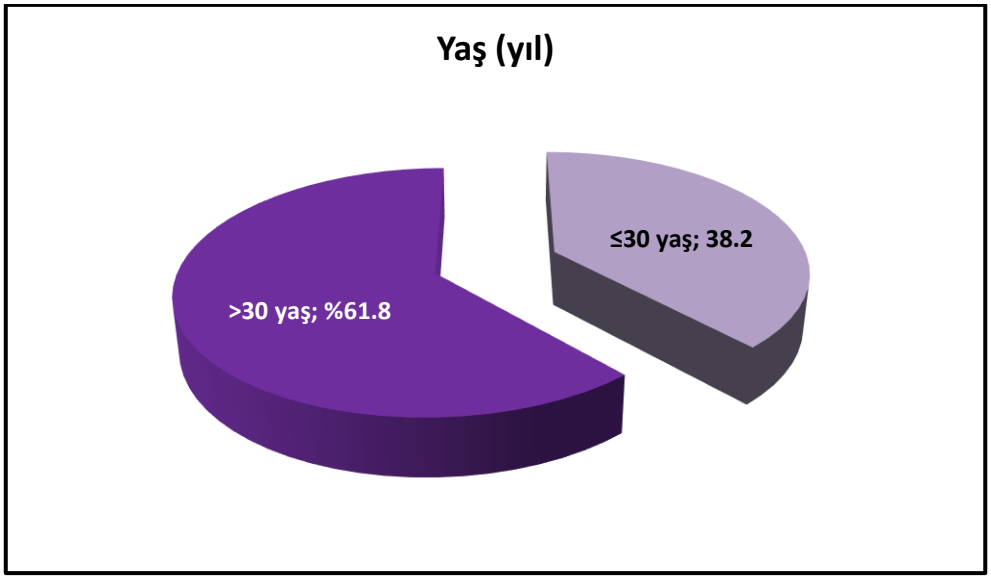
Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

BÖLÜM 4. BULGULAR

Çalışma 2010-2018 tarihlerinde, bir özel hastanenin tüp bebek ünitesinde tüp bebek tedavisi gören 76 olgu ile gerçekleştirildi. Olguların yaşları 22 ile 35 arasında değişmekte olup, ortalama 30.96±2.74 yıldır; %38.2'si (n=29) 30 yaş ve altında, %61.8'i (n=47) 30 yaş üzerindedir.

Tablo 7. Demografik Özelliklerin Dağılımları

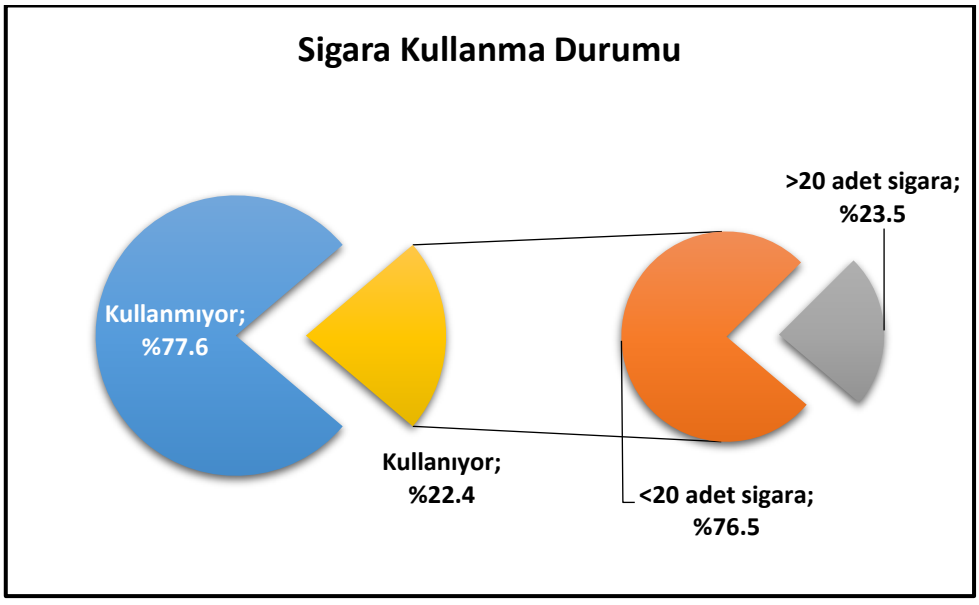
		n (%)
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	22-35 (31)
	Ort±Ss	30.96±2.74
	≤30 yaş	29 (38.2)
	>30 yaş	47 (61.8)
Boy (m)	*Min-Mak (Medyan)*	1.6-1.8 (1.7)
	Ort±Ss	1.66±0.05
Kilo (kg)	*Min-Mak (Medyan)*	48-91 (61)
	Ort±Ss	62.29±8.75
BKI (kg/m^2)	*Min-Mak (Medyan)*	17.6-33.8 (21.6)
	Ort±Ss	22.63±3.32
Sigara kullanma durumu	**Kullanmıyor**	59 (77.6)
	Kullanıyor	17 (22.4)
	<20 adet sigara	13 (76.5)
	>20 adet sigara	4 (23.5)
İnfertilite süresi (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	0.5-15 (3)
	Ort±Ss	4.12±3.20



Şekil 19. Yaş dağılımları

Boy ölçümleri 1.6 ile 1.8 metre arasında değişmekte olup, ortalama 1.66±0.05 metre; kilo ölçümleri 48 ile 91 kg arasında değişmekte olup, ortalama 62.29±8.75 kg; BKI ölçümleri 17.6 ile 33.8 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalama 22.63±3.32 kg/m^2 saptandı.

Olguların %77.6'sı (n=59) sigara kullanmazken; %22.4'ü (n=17) sigara kullanmaktadır. Sigara kullananların %76.5'i (n=13) 20 adetten az, %23.5'i (n=4) 20 adetten fazla sigara kullanmaktadır.



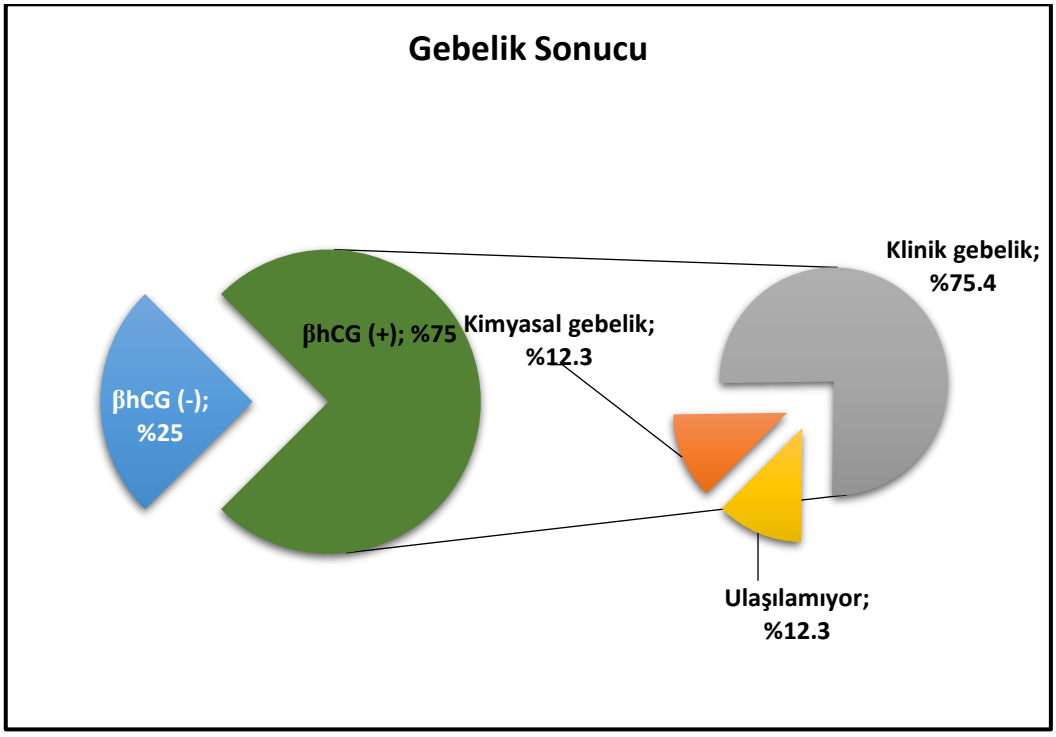
Şekil 20. Sigara kullanımına ilişkin dağılımları

İnfertilite süreleri 0.5 ile 15 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 4.12±3.20 yıldır.

Tablo 8. Gebelik Sonucuna İlişkin Dağılımlar

		n (%)
Gebelik sonucu	**β hCG negatif**	19 (25.0)
	β hCG pozitif	57 (75.0)
	Kimyasal gebelik	7 (12.3)
	Klinik gebelik	43 (75.4)
	Ulaşılamıyor	7 (12.3)

Olguların %25.0'inde (n=19) β hCG testi negatif saptanırken, %75.0'inde (n=57) test sonucu pozitiftir. Pozitif saptanan olguların %12.3'ünde (n=7) kimyasal gebelik, %75.4'ünde (n=43) klinik gebelik oluştu; %12.3'üne (n=7) ulaşılamadı.

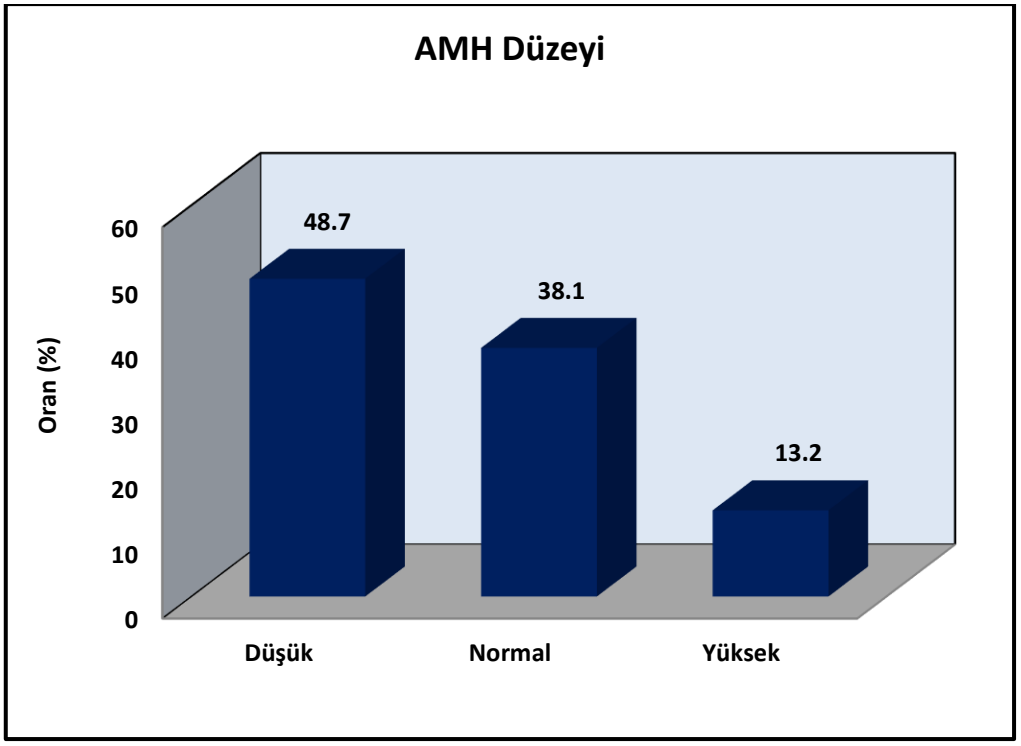


Şekil 21. Gebelik sonucu dağılımları

Tablo 9. AMH Ölçümlerine İlişkin Dağılımlar

		n (%)
AMH	*Min-Mak (Medyan)*	1-3.5 (2)
	Ort±Ss	2.08±0.70
	Düşük	37 (48.7)
	Normal	29 (38.1)
	Yüksek	10 (13.2)

AMH ölçümleri 1 ile 3.5 arasında değişmekte olup, ortalama 2.08±0.70'tir. Olguların %48.7'sinin (n=37) AMH ölçümü düşük, %38.1'inin (n=29) normal ve %13.2'sinin (n=10) yüksektir.



Şekil 22. AMH düzeylerinin dağılımları

Tablo 10. Fertilizasyon Özelliklerine İlişkin Dağılımlar

	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Antral folikül sayısı	2-24 (12)	12.67±5.52
Siklus numarası	1-7 (1)	1.88±1.26
Folikül sayısı	2-29 (10)	10.03±4.44
Oosit sayısı	2-21 (9)	9.18±4.05
M2 oosit sayısı	2-17 (7)	7.25±3.29
PN2 sayısı	1-17 (5.5)	5.91±3.24
Klivaj embriyo sayısı	1-17 (5)	5.87±3.27
D3 toplam embriyo sayısı	1-16 (5)	5.00±2.81
Embriyo transfer günü	2-5 (3)	3.74±1.01
Embriyoskop*; n (%)*		19 (25.0)

Antral folikül sayıları ortalama 12.67±5.52; siklus sayıları ortalama 1.88±1.26; folikül sayıları ortalama 10.03±4.44; oosit sayıları ortalama 9.18±4.05 saptandı.

M2 oosit sayıları ortalama 7.25±3.29; PN2 sayıları ortalama 5.91±3.24; klivaj embriyo sayıları ortalama 5.87±3.27; D3 toplam embriyo sayıları ortalama 5.00±2.81 saptandı.

Embriyo transfer günleri 2 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalama 3.74±1.01 saptandı.

Embriyoskop yapılan olgu oranı %25.0 (n=19) olarak bulundu.

4.1. Yaşa İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 11. Yaşa Göre Gebelik Sonucunun Değerlendirmesi

		Gebelik sonucu		
		β hCG negatif (n=19)	**β hCG pozitif (n=57)**	***[a]p***
Yaş (yıl)	*Min-Mak (Medyan)*	26-34 (31)	22-35 (31)	***0.487***
	Ort±Ss	30.58±2.81	31.09±2.73	
	≤30 yaş	8 (27.6)	21 (72.4)	
	>30 yaş	11 (23.4)	36 (76.6)	

[a]Student t Test **p<0.05*

β hCG sonucu negatif ve pozitif olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Yaşı 30 ve altında olan olguların %72.4'ünde (n=21), yaşı 30 üzeri olan olguların %76.6'sında (n=36) gebelik oluştu.

Tablo 12. Yaşa Göre Fertilizasyon Özelliklerinin Değerlendirmesi

		Yaş (yıl)		
		≤30 yaş (n=29)	**>30 yaş (n=47)**	***p***
Antral folikül sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	5-24 (14.5)	2-24 (11)	***[a]0.004*****
	Ort±Ss	15.18±6.07	11.17±4.60	
Folikül sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	2-29 (11)	2-16 (10)	***[a]0.164***
	Ort±Ss	10.93±5.62	9.47±3.46	
Oosit sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	2-21 (10)	2-17 (8)	***[a]0.169***
	Ort±Ss	10.00±4.36	8.68±3.81	
M2 sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	2-17 (8)	2-14 (6)	***[a]0.180***
	Ort±Ss	7.90±3.54	6.85±3.10	
PN2 sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	1-17 (6)	1-14 (5)	***[a]0.399***
	Ort±Ss	6.31±3.59	5.66±3.02	
Klivaj embriyo sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	1-17 (6)	1-14 (5)	***[a]0.358***
	Ort±Ss	6.31±3.65	5.60±3.03	
D3 toplam embriyo sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	1-16 (5)	1-14 (4)	***[a]0.618***
	Ort±Ss	5.21±3.00	4.87±2.72	
Embriyo transfer günü	*Min-Mak (Medyan)*	3-5 (3)	2-5 (3)	***[b]0.847***
	Ort±Ss	3.76±0.99	3.72±1.04	

[a]Student t Test *[b]Mann Whitney U Test*

Yaş düzeyine göre antral folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup (p=0.004; p<0.01); yaşı 30 ve altı olan grupta antral folikül sayısı, 30 yaş üzeri olan gruptan yüksektir.

Yaş düzeyine göre folikül sayısı ve oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Yaş düzeyine göre M2 sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Yaş düzeyine göre embriyo transfer günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

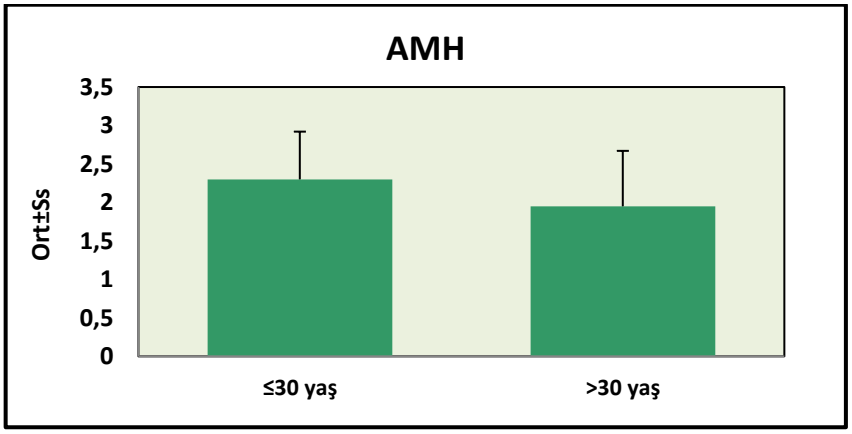
4.2. AMH Ölçümlerine İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 13. Tanımlayıcı Özelliklere Göre AMH Ölçümlerinin Değerlendirmesi

			AMH ölçümleri		[a]p
		n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Yaş (yıl)	**≤30 yaş**	29	1.2-3.2 (2.4)	2.30±0.62	***0.033****
	>30 yaş	47	1-3.5 (1.8)	1.95±0.71	
Sigara kullanma durumu	**Kullanmıyor**	59	1-3.5 (2)	2.09±0.74	***0.818***
	Kullanıyor	17	1-3.3 (2)	2.05±0.55	
Embriyoskop	**Kullanmıyor**	59	1-3.3 (2.1)	2.07±0.69	***0.803***
	Kullanıyor	17	1.1-3.5 (2)	2.12±0.72	

[a]Student t Test **p<0.05*

Yaş düzeylerine göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0.033; p<0.05); yaşı 30 ve altında olan olguların ölçümleri 30 yaş üzeri olanlardan yüksek bulundu.



Şekil 23. Yaşa göre AMH ölçümlerinin dağılımları

Sigara kullanma durumuna göre AMH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 14. Yaş, BKI ve İnfertilite Süresi ile AMH Ölçümlerinin İlişkisi

	AMH ölçümleri	
	r	***p***
Yaş (yıl)	-0.271	***0.018****
BKI (kg/m^2)	0.070	***0.564***
İnfertilite süresi (yıl)	0.026	***0.822***

r:Pearson Korelasyon Katsayısı **p<0.05*

Yaş ile AMH ölçümleri arasında negatif yönlü (yaş arttıkça AMH azalan) %27.1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (r:-0.271; p=0.018; p<0.05).

BKI ölçümleri ile AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

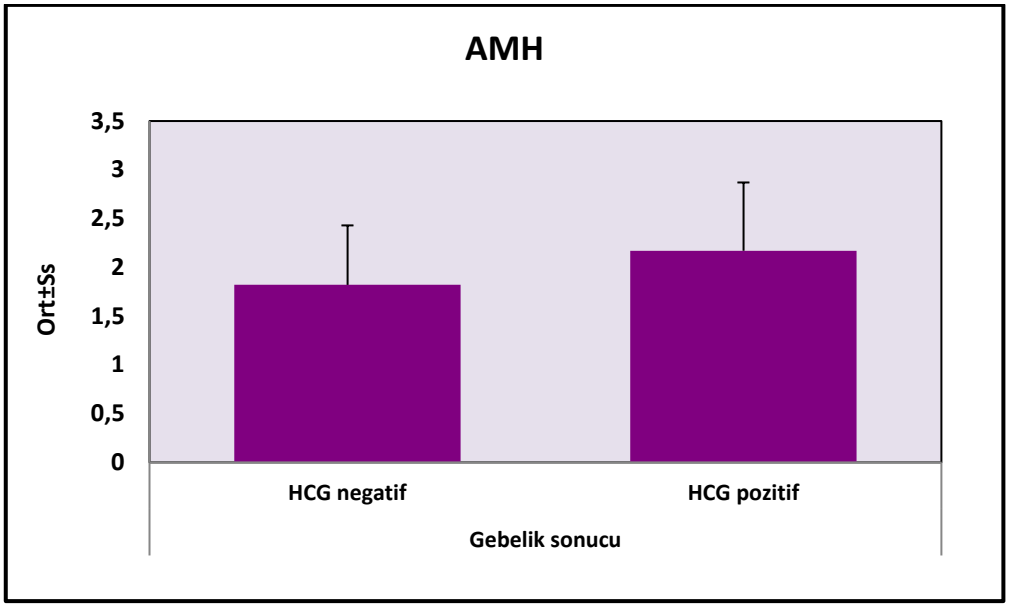
İnfertilite süresi ile AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Tablo 15. Gebelik Sonucuna Göre AMH Ölçümlerinin Değerlendirmesi

		Gebelik sonucu		
		β hCG negatif (n=19)	**β hCG pozitif (n=57)**	**[a]*p***
AMH	*Min-Mak (Medyan)*	1-2.9 (1.7)	1-3.5 (2.2)	***0.042****
	Ort±Ss	1.82±0.61	2.17±0.7	
	Düşük	13 (35.1)	24 (64.9)	
	Normal	6 (20.7)	23 (79.3)	
	Yüksek	0 (0)	10 (100)	

[a]*Student t Test* **p<0.05*

β hCG sonucu negatif ve pozitif olan olguların AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.042; p<0.05); β hCG sonucu pozitif olan olguların AMH ölçümleri β hCG negatif olanlardan yüksek bulundu.



Şekil 24. Gebelik sonucuna göre AMH ölçümlerinin dağılımları

AMH ölçümü düşük olan olguların %64.9'unda (n=24), normal olan olguların %79.3'ünde (n=23) ve yüksek olan olguların tamamında gebelik oluştu.

Tablo 16. Fertilizasyon Özellikleri ile AMH Ölçümlerinin İlişkisi

	AMH ölçümleri	
	r	***p***
Antral folikül sayısı	0.423	***0.001*****
Folikül sayısı	0.063	***0.586***
Oosit sayısı	0.165	***0.155***
M2 sayısı	0.134	***0.249***
PN2 sayısı	0.115	***0.323***
Klivaj embriyo sayısı	0.109	***0.350***
D3 toplam embriyo sayısı	0.014	***0.906***
Embriyo transfer günü	0.112‡	***0.335***

r:Pearson Korelasyon Katsayısı *r‡:Spearman's Korelasyon Katsayısı* ***p<0.01*

AMH ölçümleri ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönlü (AMH arttıkça antral folikül sayısı artan) %42.3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (r:0.423; p=0.001; p<0.01).

AMH ölçümleri ile M2 sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo transfer sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

AMH ölçümleri ile embriyo transfer günü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Tablo 17. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Fertilizasyon Özelliklerinin Değerlendirmesi

		Yaş ≤30 (n=29)				Yaş>30 (n=47)						
		AMH düzeyi				AMH düzeyi						
		Düşük (n=10)	**Normal (n=14)**	**Yüksek (n=5)**	***[c]p***	**Düşük (n=27)**	**Normal (n=15)**	**Yüksek (n=5)**	***[c]p***	***[b]p(Düşük)***	***[b]p(Normal)***	***[b]p(Yüksek)***
Antral folikül sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	5-24 (12)	6-24 (17.5)	13-24 (16)	***0.153***	5-15 (10)	2-24 (12)	12-19 (15)	***0.012****	***0.389***	***0.057***	***0.803***
	Ort±Ss	12.20±6.36	16.71±5.72	17.25±4.79		9.70±3.00	12.27±6.13	15.80±2.77				
Folikül sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	5-24 (11)	2-29 (10.5)	4-14 (11)	***0.938***	3-16 (9)	2-16 (9)	11-15 (13)	***0.017****	***0.153***	***0.334***	***0.114***
	Ort±Ss	11.40±5.36	11.00±6.55	9.80±3.90		9.15±3.21	8.80±3.75	13.20±1.48				
Oosit sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	4-21 (10.5)	2-17 (10)	3-16 (10)	***0.890***	3-14 (8)	2-15 (7)	12-17 (15)	***0.004****	***0.098***	***0.167***	***0.142***
	Ort±Ss	10.60±4.70	9.50±4.13	10.20±5.12		8.15±3.11	7.67±3.77	14.60±2.07				
M2 sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	4-17 (8.5)	2-14 (6.5)	3-11 (8)	***0.468***	2-11 (6)	2-13 (7)	6-14 (12)	***0.028****	***0.034****	***0.725***	***0.142***
	Ort±Ss	9.00±3.77	7.14±3.55	7.80±3.11		6.26±2.36	6.53±3.38	11.00±3.16				
PN2 sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	3-17 (7.5)	1-13 (5.5)	3-9 (6)	***0.291***	2-10 (5)	1-13 (6)	6-14 (11)	***0.014****	***0.040****	***0.895***	***0.058***
	Ort±Ss	7.90±4.33	5.43±3.11	5.60±2.61		4.89±2.08	5.60±3.38	10.00±3.08				
Klivaj embriyo sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	3-17 (7.5)	1-13 (5.5)	2-9 (6)	***0.203***	2-10 (4)	1-13 (5)	6-14 (10)	***0.011****	***0.015****	***0.947***	***0.046****
	Ort±Ss	8.10±4.18	5.36±3.20	5.40±2.88		4.81±2.06	5.53±3.42	10.00±2.92				
D3 toplam embriyo sayısı	*Min-Mak (Medyan)*	3-16 (6)	1-8 (5)	2-6 (3)	***0.128***	2-8 (4)	1-13 (4)	4-14 (6)	***0.155***	***0.035****	***0.930***	***0.073***
	Ort±Ss	6.90±3.93	4.50±2.10	3.80±1.64		4.30±1.73	5.07±3.35	7.40±3.97				
Embriyo transfer günü	*Min-Mak (Medyan)*	3-5 (3)	3-5 (3)	3-5 (3)	***0.665***	3-5 (3)	2-5 (3)	3-5 (5)	***0.547***	***0.710***	***0.589***	***0.221***
	Ort±Ss	3.80±1.03	3.86±1.03	3.40±0.89		3.67±0.96	3.67±1.18	4.20±1.10				

[b]Mann Whitney U Test *[c]Kruskal Wallis Test* **p<0.05* ***p<0.01*

4.3. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Değerlendirmeler

4.3.1. Yaşı ≤30 olan grupta:

AMH düzeyine göre antral folikül sayısı, folikül sayısı ve oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

AMH düzeyine göre M2 sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo transfer sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

AMH düzeyine göre embriyo transfer günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.3.2. Yaşı >30 olan grupta:

AMH düzeyine göre antral folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.012$; $p<0.05$). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan olguların antral folikül sayıları, AMH düzeyi düşük olanlardan yüksek bulundu ($p=0.014$; $p<0.05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

AMH düzeyine göre folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.017$; $p<0.05$). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan grubun folikül sayıları, AMH düşük olan ($p=0.019$) ve normal olan ($p=0.022$) olgulardan yüksek bulundu ($p<0.05$). AMH düzeyi düşük ve normal olan olguların folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

AMH düzeyine göre oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.004$; $p<0.01$). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan grubun oosit sayıları, AMH düşük olan ($p=0.006$) ve normal olan ($p=0.004$) olgulardan yüksek bulundu ($p<0.01$). AMH düzeyi düşük ve normal olan olguların oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

AMH düzeyine göre M2 sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.028$; $p<0.05$). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan grubun M2 sayıları, AMH düşük

olan (p=0.024) ve normal olan (p=0.048) olgulardan yüksek bulundu (p<0.05). AMH düzeyi düşük ve normal olan olguların M2 sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

AMH düzeyine göre PN2 sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.014; p<0.05). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan grubun PN2 sayıları, AMH düşük olan (p=0.011) ve normal olan (p=0.047) olgulardan yüksek bulundu (p<0.05). AMH düzeyi düşük ve normal olan olguların PN2 sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

AMH düzeyine göre klivaj embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.011; p<0.05). Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan grubun klivaj embriyo sayıları, AMH düşük olan (p=0.008) ve normal olan (p=0.033) olgulardan yüksek bulundu (p<0.05). AMH düzeyi düşük ve normal olan olguların klivaj embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

AMH düzeyine göre D3 toplam embriyo sayısı, embriyo transfer sayısı ve embriyo transfer günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

4.4. AMH Gruplarında Yaşa Göre Değerlendirmeler

4.4.1. AMH düzeyi düşük olan grupta:

Yaşa göre antral folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Yaşa göre folikül sayısı ve oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Yaşa göre M2 sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0.034; p<0.05); yaşı 30 ve altında olan grupta M2 sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu.

Yaşa göre PN2 sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0.040; p<0.05); yaşı 30 ve altında olan grupta PN2 sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu.

Yaşa göre klivaj embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.015$; $p<0.05$); yaşı 30 ve altında olan grupta klivaj embriyo sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu.

Yaşa göre D3 toplam embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.035$; $p<0.05$); yaşı 30 ve altında olan grupta D3 toplam embriyo sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu.

Yaşa göre embriyo transfer günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.4.2. AMH Düzeyi Normal Olan Grupta:

Yaşa göre antral folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p=0.057$; $p>0.05$); yaşı 30 ve altı olan grupta antral folikül sayısının yüksek olması dikkat çekicidir.

Yaşa göre folikül sayısı ve oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Yaşa göre M2 sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Yaşa göre embriyo transfer sayısı ve günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.4.3. AMH Düzeyi Yüksek Olan Grupta:

Yaşa göre antral folikül sayısı, folikül sayısı ve oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Yaşa göre M2 sayısı, PN2 sayısı ve D3 toplam embriyo transfer sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0.05$). PN2 ve D3 toplam embriyo sayılarının yaşı 30 ve altında olan grupta düşük olması dikkat çekicidir.

Yaşa göre klivaj embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0.046$; $p<0.05$); yaşı 30 ve altında olan grupta klivaj embriyo sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan düşük bulundu.

Yaşa göre embriyo transfer sayısı ve günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 18. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Gebelik Durumunun Değerlendirmesi

		Yaş ≤30 (n=29)				Yaş>30 (n=47)						
		AMH düzeyi				AMH düzeyi						
		Düşük (n=10)	Normal (n=14)	Yüksek (n=5)	[d]p	Düşük (n=27)	Normal (n=15)	Yüksek (n=5)	[d]p	[e]p(Düşük)	[e]p(Normal)	[e]p(Yüksek)
		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)				
Gebelik sonucu	**β hCG negatif**	5 (50.0)	3 (21.4)	0 (0)	***0.080***	8 (29.6)	3 (20.0)	0 (0)	***0.425***	***0.275***	***1.000***	***1.000***
	β hCG pozitif	5 (50.0)	11 (78.6)	5 (100)		19 (70.4)	12 (80.0)	5 (100)				
	Kimyasal gebelik	2 (40.0)	2 (18.2)	0 (0)	***0.221***	2 (10.5)	1 (8.3)	0 (0)	***0.471***	***0.091***	***0.384***	***1.000***
	Klinik gebelik	2 (40.0)	9 (81.8)	4 (80.0)		16 (84.2)	8 (66.7)	4 (80.0)				
	Ulaşılamıyor	1 (20.0)	0 (0)	1 (20.0)		1 (5.3)	3 (25.0)	1 (20.0)				

[d]*Fisher Freeman Halton Test* [e]*Fisher's Exact Test*

4.5. Yaş Gruplarında AMH Düzeyine Göre Gebelik Durumunun Değerlendirmesi

4.5.1. Yaşı ≤30 Olan Grupta:

AMH düzeyine göre gebelik durumu ve sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.5.2. Yaşı >30 Olan Grupta:

AMH düzeyine göre gebelik durumu ve sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.6. AMH Gruplarında Yaşa Göre Gebelik Durumu Değerlendirmesi

4.6.1. AMH Düzeyi Düşük Olan Grupta:

Yaşa göre gebelik durumu ve sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.6.2. AMH Düzeyi Normal Olan Grupta:

Yaşa göre gebelik durumu ve sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.6.3. AMH Düzeyi Yüksek Olan Grupta:

Yaşa göre gebelik durumu ve sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

4.7. AMH Ölçümleri İçin Cut Off Belirleme

β hCG pozitif saptanan olguların AMH düzeyleri, β hCG negatif saptanan olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştu (Tablo 9). Bu anlamlılıktan yola çıkarak AMH ölçümleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Gebelik durumuna göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı.

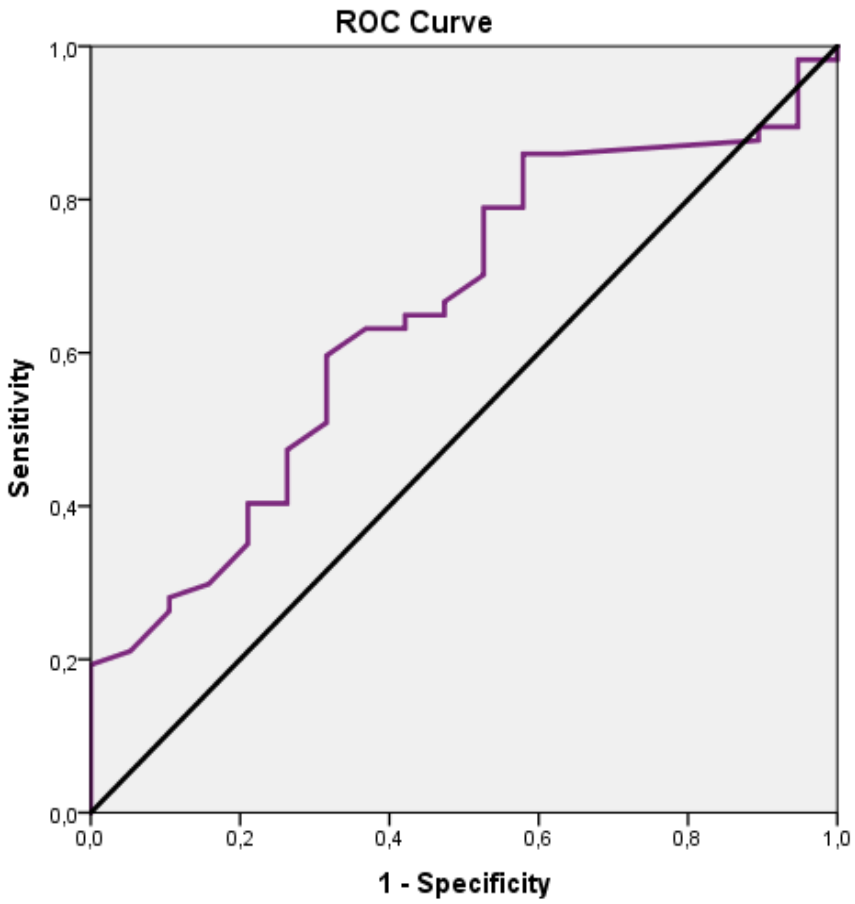
Tablo 19. AMH Ölçümleri İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan					ROC Curve		*p*
	Cut off	**Sensitivite**	**Spesifisite**	**Positive Predictive Value**	**Negative Predictive Value**	**Area**	**95% Confidence Interval**	
AMH	***≥1.95***	63.16	63.16	83.72	36.36	**0.652**	0.516-0.789	***0.048****

**p<0.05* ***p<0.01*

Gebelik durumuna göre AMH için cut off noktası 1.95 ve üzeri olarak saptandı. AMH 1.95 kesme değeri için; duyarlılık %63.16; özgüllük %63.16; pozitif kestirim değeri %83.72; negatif kestirim değeri %36.36 ve doğruluk %63.16'dır.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %65.2 standart hatası %7.0 olarak saptandı.



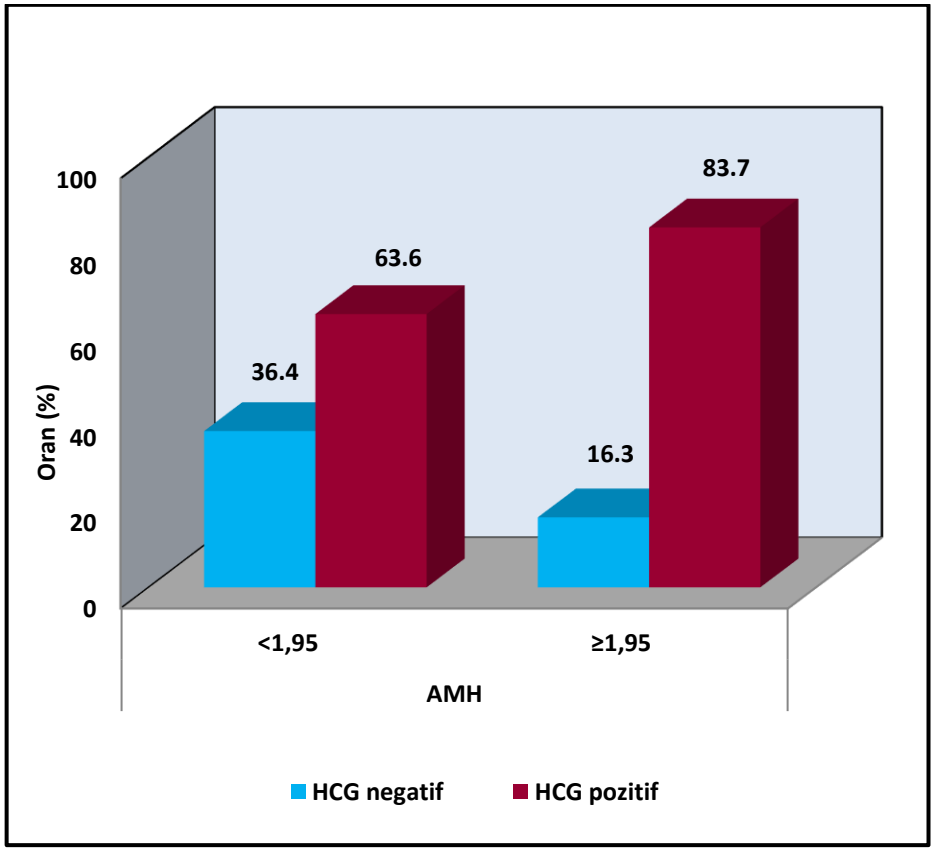
Şekil 25. Gebelik durumuna göre AMH için Roc Curve eğrisi

Tablo 20. Gebelik Durumu ile AMH Ölçümlerinin Kesme Değeri Arasındaki İlişki

		Gebelik sonucu				
		β hCG negatif (n=19)		β hCG pozitif (n=57)		^{f}p
		n	%	n	%	
AMH	**<1.95**	12	*36.4*	21	*63.6*	***0.045****
	≥1.95	7	*16.3*	36	*83.7*	

[f]Pearson Chi-Square Test **p<0.05*

Gebelik durumu ile AMH 1.95 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.045; p<0.05). AMH ölçümü 1.95 ve üzeri olan olgularda gebelik görülme durumu 2.939 kat fazladır. AMH için ODDS oranı 2.939 (%95 CI: 1.002-8.622)'tir.



Şekil 26. AMH kesme değerine göre gebelik sonucu dağılımları

4.8. Lojistik Regresyon Analizi

Gebelik üzerine etkisi araştırılmak istenen yaş ve AMH ölçümleri Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmeye alındı. Gebelik üzerine etki eden faktörler için oluşan model Tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 21. Gebelik Üzerine Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

	p	**ODDS**	**%95 CI**	
			Lower	**Upper**
Yaş (yıl)	***0.252***	1.118	0.924	1.352
AMH (≥1.95)	***0.032****	3.396	1.110	10.389

**p<0.05*

Çalışmaya alınan değişkenler Enter Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çalışmada; gebelik üzerine AMH ölçümlerinin anlamlı bir model oluşturduğu görülmektedir. Modelin açıklayıcılık katsayısı %77.6'dır.

Modele göre; AMH ölçümü 1.95 ve üzeri olan olgularda gebelik oranı 3.396 katına (%95 CI: 1.110-10.389) çıkmaktadır.

AMH ölçümü gebelik üzerine bağımsız bir risk faktörüdür.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA

İnfertilite toplumda üreme çağındaki çiftlerin %10-15 ini etkileyen bir durumdur. Bu çiftlerden yaklaşık %75 i uterin, tubal ya da ovulatuar faktörler nedeniyle infertilite tanısı almaktayken %25 civarındaki çiftte tüm tanısal testler normal bulunmakta ve açıklanamayan infertilite tanısı almaktadır (Ray vd., 2012). Bu çiftlerde patolojik bulgular bulunmadığından ampirik tedavi uygulanmaktadır.

Çalışmamızda olguların %25.0'inde β hCG testi negatif saptanırken, %75.0'inde test sonucu pozitif bulundu. Pozitif saptanan olguların %12.3'ünde (n=7) kimyasal gebelik, %75.4'ünde (n=43) klinik gebelik oluşmuş; %12.3'üne (n=7) ulaşılamadı. Babayeva'nın (2017) yaptığı çalışmada 60 hastadan 15 tanesinde gebelik saptanmıştır.

AMH ölçümleri 1-3.5 ng/ml arasındaki olgularda ortalama 2.08±0.70 ng/ml dir. Olguların %48.7'sinin AMH ölçümü 1-1.99 ng/ml %38.1'inin 2-2.99 ng/ml ve %13.2'sinin 3-3.5 ng/ml arasında bulundu. Yılmaz'ın (2016) çalışmasında %27.9 unda AMH çok düşük (≤1.0 ng/ml), %41 inde düşük (1.0-2.1 ng/ml), % 15 inde orta (2.1-3.6 ng/ml) ve %13.1 inde yüksek (>3.6 ng/ml) bulunmuştur.

β hCG sonucu negatif ve pozitif olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yaşı 30 ve altında olan olguların %72.4'ünde, yaşı 30 üzeri olan olguların %76.6'sında gebelik oluştu. Celtemen'in (2011) çalışmasında kadın yaşı ve gebelik durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır. Babayeva'nın (2017) çalışmasında ise 31 yaş altındaki kadınlarda kümülatif gebelik oranı %74, 31-35 yaş arasındaki kadınlarda %62, 35 yaş üstü kadınlarda ise %54 bulunmuştur. Bu da gebelik oranın 35 yaş üstündeki kadınlarda azaldığını göstermektedir.

Yaş grubuna göre antral folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup; yaşı 30 ve altı olan grupta antral folikül sayısı, 30 yaş üzeri olan gruptan yüksektir. de Vet ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında yaş ile antral folikül sayıları arasında ters orantılı olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Yaş arttıkça antral folikül sayısının azaldığı görülmektedir.

Yaş grubuna göre folikül sayısı ve oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Bakacak'ın (2005) çalışmasında yaş ile oosit sayısını arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Yaş grubuna göre M2 sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo sayısı ve embriyo transfer günü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Yaş grubuna göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı; yaşı 30 ve altında olan olguların ölçümleri 30 yaş üzeri olanlardan yüksek bulundu. Yaş ile AMH ölçümleri arasında negatif yönlü (yaş arttıkça AMH azalan) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Seifer ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında AMH düzeyinin 24 yaşında pik olduğu; 26 yaşından sonra aynı gruba beşer yıl arayla bakıldığında yaş arttıkça AMH seviyesinin azaldığı görülmüştür.

Gebelik sonuçlarına göre AMH ölçümleri değerlendirilirken, β hCG sonucu negatif ve pozitif olan olguların AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı; β hCG sonucu pozitif olan olguların AMH ölçümleri β hCG negatif olanlardan yüksek bulundu. AMH ölçümü düşük olan olguların %64.9'unda, normal olan olguların %79.3'ünde ve yüksek olan olguların tamamında gebelik oluştu. Yılmaz'ın (2016) çalışmasında 35 yaş altındaki kadınlarda folikül sıvısındaki AMH düzeyileri, gebe olanlarda gebe olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Nelson ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada AMH'ın tedaviden sonraki yaştan bağımsız canlı doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

AMH ölçümleri ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönlü (AMH arttıkça antral folikül sayısı artan) %42.3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Demir'in (2013) çalışmasında AMH düzeyi arttıkça antral folikül sayısınında arttığı saptanmıştır.

Yaş gruplarında AMH grupları değerlendirildiğinde; 30 yaş altı olgularda AMH düzeyine göre antral folikül sayısı, folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo transfer sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. La Marca ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında yaş ve AMH, blastokist ve oosit sayısı ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Bu durumun, çalışmamızda her iki yaş grubunda AMH düzeyi yüksek olgu sayının az olması ve 30 yaş

ve altındaki olguların çoğunluğunun AMH düzeyinin hesaplanan cut off değerinin üstünde olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Yaşı 30 üstü olan grupta ise AMH düzeyine göre antral folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Anlamlı farklılığa neden olan grubu saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; AMH düzeyi yüksek olan olguların antral folikül sayıları, folikül sayıları, oosit sayıları ve M2 oosit sayıları AMH düzeyi düşük olanlardan daha fazla bulundu. Yeniçeri ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında yaştan bağımsız olarak AMH seviyesinin over cevabı, oosit sayısı ve matür oosit eldesinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. AMH seviyesi azaldıkça over yanıtının da azaldığı görülmüştür. Yılmaz'ın (2016) çalışmasında da 35 yaş altı kadınlarda oosit sayısı ve M2 oosit sayısı AMH düzeyi arasında pozitif yönlü (AMH seviyesi düşük hastalarda düşük, yüksek hastalarda yüksek) istatistiksel ilişki bulunmuştur. AMH seviyesi kadınlarda folikül sayısı, oosit sayısı ve matür oosit eldesinde önemli bir belirteç olarak kullanılabilir. de Vet ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında AMH seviyesinin antral folikül sayısı ile ilişkili olduğu ve AMH azaldıkça AFS nin de azaldığını saptanmıştır. Doğan'ın (2014) çalışmasında folikül sıvısındaki AMH'ın iyi kalite oosit elde edilenler kötü kalite oosit elde edilenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İyi kalite oosit elde edilen kadınlarda AMH seviyesi daha yüksektir.

AMH düzeyine göre PN2, klivaj embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Yılmaz'ın (2016) çalışmasında AMH grupları ile fertilizasyon arasında anlamlı farklılık bulunmamış, AMH grupları ile 3. gün iyi kalite embriyo sayısı arasında anlamlı fark bulunmuştur. Doğan'ın (2014) çalışmasında matür oositin fertilizasyonu için AMH düzeyinin belli bir oranda olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bolat ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında da AMH düzeyinin fertilizasyonla doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre AMH fertilizasyonda etkili olabilir.

AMH gruplarına göre yaş açısından değerlendirildiğinde;

AMH düşük, normal ve yüksek grupta 30 ve altı yaş kadınlarda antral folikül sayısı bakımından anlamlı fark bulunmadı.

AMH düşük grupta yaşı 30 ve altında olan kadınlarda M2 sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu. Tatone'un (2008) çalışmasında kadın yaşının arttıkça oosit

sayısınında belirgin azalma olduğu, 30 yaşından sonra doğurganlığın keskin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Roberts ve O'Neill'ın (1995) çalışmasında M2 oositler incelendiğinde yaş arttıkça diploid oosit miktarının arttığı saptanmıştır.

Yaşı 30 ve altında olan grupta PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo sayıları yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu. Hull ve arkadaşlarının (1996) çalışmasında elde edilen embriyo sayısı yaş arttıkça azalmış ancak fertilizasyon ve klivaj oranlarının az miktarda arttığı görülmüştür.

AMH yüksek grupta yaşa göre klivaj embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı; yaşı 30 ve altında olan grupta klivaj embriyo sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan düşük bulundu. Bu durum çalışmamızın sınırlılığından kaynaklı olarak bu gruptaki kadın sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yaş grupları ve AMH gruplarında gebelik açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Amsiejiene ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında AMH seviyesi ve gebelik arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Çalışmalarından düşük AMH seviyesi <36 yaş kadınlarda gebelik oranlarını etkilemez sonucunu çıkarmışlardır.

Gebelik durumuna göre cut off noktası hesaplandı ve 1.95 bulundu. AMH ölçümü 1.95 ve üzeri olgularda gebelik görülme durumu 2.939 kat fazladır. Çalışmadaki değişkenler enter regresyon analizinde değerlendirildiğinde AMH ölçümü 1.95 ve üzeri olan olgularda gebelik oranı 3.396 katına çıkmaktadır. Babayeva'nın (2017) çalışmasında cut off değeri 3.15 bulunmuş ancak AMH değeri 3.15 altı ve üstündeki olguların gebelik oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

AMH ölçümü gebelik üzerine bağımsız bir risk faktörüdür.

BÖLÜM 6. SONUÇ

6.1. Özet

Amaç: Farklı yaş gruplarındaki açıklanmayan infertilite tanısı almış kadınların AMH seviyeleri ile fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapıldı.

Yöntem: Araştırmanın evrenini, İstanbul'da bir özel hastanenin tüp bebek ünitesine 2010-2018 yılları arasında açıklanamayan infertilite tanısı alan ve AMH değerlerine bakılmış, araştırma kriterlerini taşıyan 76 olgu oluşturdu. İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı ile yapıldı. Çalışmadaki veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, medyan, standart sapma, yüzde, frekans, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları değerlendirilirken Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student testi; normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmaları ise Mann Whitney U testi ile, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin üç ve üzeri grup karşılaştırmaları ise Kruskal Wallis testi ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn testi ile yapıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton test ve Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Gebelik durumuna göre cut off noktası belirlemede ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı. Gebelik üzerine etkili faktörlerin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılıklar en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaşları 22 ile 35 arasında değişmekte olup, ortalama 30.96±2.74 yıldır; %38.2'si (n=29) 30 yaş ve altında, %61.8'i (n=47) 30 yaş üzerindedir. Boy ölçümleri ortalaması 1.66±0.05 metre, BKİ ortalama 22.63±3.32 kg/m² olarak saptandı. Olguların %77.6'sı sigara kullanmazken; %22.4'ü sigara kullanmaktadır. Sigara kullananların %76.5'i (n=13) 20 adetten az, %23.5'i (n=4) 20 adetten fazla sigara

kullanmaktadır. İnfertilite süreleri 0.5 ile 15 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 4.12±3.20 yıldır. Olguların %25.0'inde β hCG testi negatif saptanırken, %75.0'inde test sonucu pozitiftir. Pozitif saptanan olguların %12.3'ünde kimyasal gebelik, %75.4'ünde klinik gebelik oluştu; %12.3'üne ulaşılamadı. AMH ölçümleri 1 ile 3.5 arasında değişmekte olup, ortalama 2.08±0.70'tir. Olguların %48.7'sinin AMH ölçümü düşük, %38.1'inin normal ve %13.2'sinin yüksektir. Antral folikül sayıları ortalama 12.67±5.52; siklus sayıları ortalama 1.88±1.26; folikül sayıları ortalama 10.03±4.44; oosit sayıları ortalama 9.18±4.05 saptandı. M2 oosit sayıları ortalama 7.25±3.29; PN2 sayıları ortalama 5.91±3.24; klivaj embriyo sayıları ortalama 5.87±3.27; D3 toplam embriyo sayıları ortalama 5.00±2.81 saptandı. Yaşı 30 ve altında olan olguların %72.4'ünde, yaşı 30 üzeri olan olguların %76.6'sında gebelik oluştu. Yaş düzeyine göre antral folikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup ($p=0.004$; $p<0.01$); yaşı 30 ve altı olan grupta antral folikül sayısı, 30 yaş üzeri olan gruptan yüksektir. Yaş düzeylerine göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.033$; $p<0.05$); yaşı 30 ve altında olan olguların ölçümleri 30 yaş üzeri olanlardan yüksek bulundu. Yaş ile AMH ölçümleri arasında negatif yönlü (yaş arttıkça AMH azalan) %27.1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r:-0.271$; $p=0.018$; $p<0.05$). β hCG sonucu negatif ve pozitif olan olguların AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.042$; $p<0.05$); β hCG sonucu pozitif olan olguların AMH ölçümleri β hCG negatif olanlardan yüksek bulundu. AMH ölçümü düşük olan olguların %64.9'unda (n=24), normal olan olguların %79.3'ünde (n=23) ve yüksek olan olguların tamamında gebelik oluştu. AMH ölçümleri ile antral folikül sayısı arasında pozitif yönlü (AMH arttıkça antral folikül sayısı artan) %42.3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. AMH seviyesine göre yapılan değerlendirmeler 30 yaş altı grupta anlamlı farklılık saptanmazken 30 yaş üstü grupta AMH seviyesine göre antral folikül sayısı, folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı ve klivaj embriyo sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.012$; $p<0.05$). AMH seviyesi yüksek olan grupta antral folikül sayısı, folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı ve klivaj embriyo sayısı AMH seviyesi düşük ve normal olan gruba göre yüksek bulundu. Yaşı 30 ve altında olan AMH seviyesi düşük grupta M2 sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısı ve D3 toplam embriyo sayısı, yaşı 30 üzeri olan gruptan yüksek bulundu. AMH seviyesi ve farklı yaş gruplarında gebelik değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Gebelik durumuna göre cut off noktası hesaplandı ve 1.95 bulundu. AMH ölçümü 1.95 ve üzeri olgularda gebelik görülme durumu 2.939 kat fazladır. Enter regresyon analizinde değerlendirildiğinde AMH ölçümü 1.95 ve üzeri olan olgularda gebelik oranı 3.396 katına çıkmaktadır.

Sonuç: Serum AMH düzeyinin yaş arttıkça azaldığı gösterildi. Yaştan bağımsız olarak AMH seviyesi arttıkça gebelik oranlarının arttığı görüldü. AMH seviyesi arttıkça antral folikül sayısının arttığı görüldü. AMH seviyelerine göre değerlendirildiğinde 30 yaş ve altındaki kadınlarda istatistiksel olarak farklılık görülmezken 30 yaş üstü kadınlarda AMH seviyesi yüksek olanlarda AMH seviyesi düşük ve normal olanlara göre antral folikül sayısı, folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, PN2 sayısı ve klivaj embriyo sayısı arttı. Yaşa göre değerlendirme yapıldığında 30 yaş ve altı AMH düşük olan grupta 30 yaş üstüne göre M2 oosit PN2 sayıları, klivaj embriyo sayıları ve D3 toplam embriyo sayıları yüksek bulundu. 30 yaş ve altı AMH normal olan grupta 30 yaş üstüne göre antral folikül sayısı dikkat çekici oranda yüksek bulundu. 30 yaş ve altı AMH yüksek grupta klivaj embriyo embriyo sayısı 30 yaş üstü gruba göre düşük bulundu. Yaşa ve AMH değerine göre gebelik oranları anlamlı fark göstermedi. Gebelik görülme oranı yaştan bağımsız olarak AMH cut off noktasından itibaren 2.939 kat fazladır.

6.2. Yargı

- Anti-Müllerian Hormon seviyesinin yaş arttıkça azaldığı, 30 yaş ve altında AMH seviyelerinin daha yüksek olduğu,
- Anti-Müllerian Hormon seviyesinin yaştan bağımsız olarak değerlendirildiğinde gebelik sonuçlarını etkilediği, AMH ölçümü düşük olan olguların %64.9'unda, normal olan olguların %79.3'ünde ve yüksek olan olguların tamamında gebelik oluştuğu,
- Yaştan bağımsız AMH seviyesi arttıkça antral folikül sayısının arttığı,
- Yaşa göre değerlendirildiğinde 30 ve altı yaş olgularda antral folikül sayısının 30 yaş üstüne göre arttığı,
- ≤30 ve >30 yaş olgularda AMH seviyelerine göre gebelik oranlarının değişmediği,

- Anti- Müllerian Hormon seviyesinin 30 yaş üstü olgularda antral folikül sayısı, folikül sayısı, oosit sayısı, M2 oosit sayısı, PN2 sayısı, klivaj embriyo sayısını pozitif yönlü etkilediği,
- AMH cut off değerinin üstündeki hastalarda yaş tan bağımsız olarak gebelik oranının arttığı belirlendi.

6.3. Öneriler

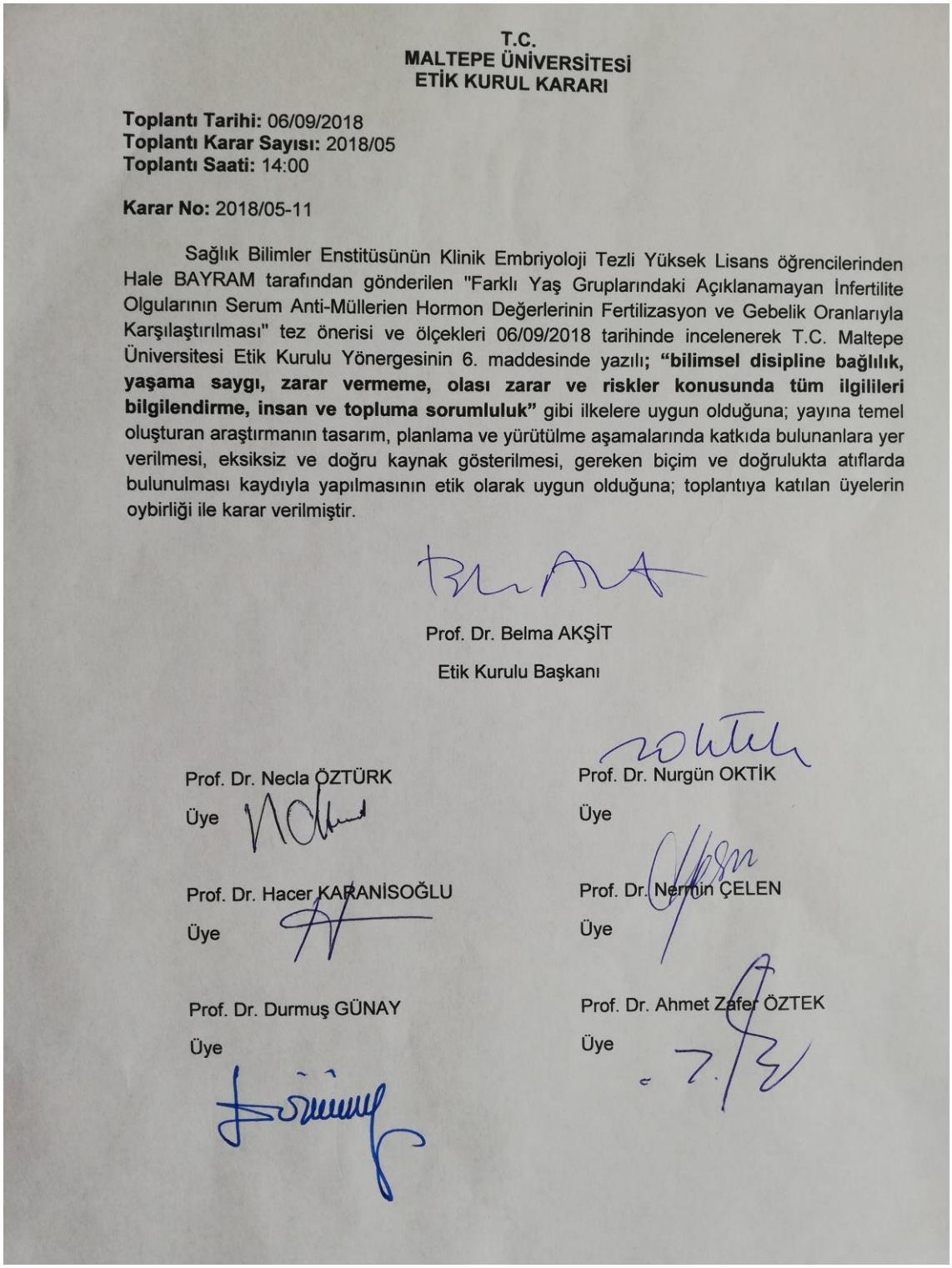
Bu sonuçlar doğrultusunda;

- Farklı yaş gruplarındaki açıklanamayan infertilite olgularında AMH seviyelerine bakılmasının antral folikül sayısı, folikül sayısı, oosit sayısı M2 oosit sayısı, PN2 sayısı ve klivaj embriyo sayısını ön görmemizin sağlaması,
- Yaş arttıkça AMH seviyesinin azalmasından yola çıkarak over rezervinin değerlendirilmesinin sağlanması,
- Yaştan bağımsız olarak AMH seviyelerine bakılarak gebelik sonuçlarının ön görülmesini sağlaması,
- 30 yaş üstü olgularda AMH'ın fertilizasyon özelliklerini öngörmedeki başarısından faydalanılması önerildi.

EK'LER

EK-1

ETİK KURUL KARARI



T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 06/09/2018
Toplantı Karar Sayısı: 2018/05
Toplantı Saati: 14:00

Karar No: 2018/05-11

Sağlık Bilimler Enstitüsünün Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans öğrencilerinden Hale BAYRAM tarafından gönderilen "Farklı Yaş Gruplarındaki Açıklanamayan İnfertilite Olgularının Serum Anti-Müllerien Hormon Değerlerinin Fertilizasyon ve Gebelik Oranlarıyla Karşılaştırılması" tez önerisi ve ölçekleri 06/09/2018 tarihinde incelenerek T.C. Maltepe Üniversitesi Etik Kurulu Yönergesinin 6. maddesinde yazılı; **"bilimsel disipline bağlılık, yaşama saygı, zarar vermeme, olası zarar ve riskler konusunda tüm ilgilileri bilgilendirme, insan ve topluma sorumluluk"** gibi ilkelere uygun olduğuna; yayına temel oluşturan araştırmanın tasarım, planlama ve yürütülme aşamalarında katkıda bulunanlara yer verilmesi, eksiksiz ve doğru kaynak gösterilmesi, gereken biçim ve doğrulukta atıflarda bulunulması kaydıyla yapılmasının etik olarak uygun olduğuna; toplantıya katılan üyelerin oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Belma AKŞİT
Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Necla ÖZTÜRK
Üye

Prof. Dr. Nurgün OKTİK
Üye

Prof. Dr. Hacer KARANİSOĞLU
Üye

Prof. Dr. Nermin ÇELEN
Üye

Prof. Dr. Durmuş GÜNAY
Üye

Prof. Dr. Ahmet Zafer ÖZTEK
Üye

KAYNAKÇA

Abdalla, H. ve Thum, M. Y. (2004). An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction (Oxford, England*), 19(4):893-908. doi: 10.1093/humrep/deh141

Adashi, E.Y., (1986). Clomiphene citrate-initiated ovulation: a clinical update. *Seminars in Reproductive Medicine*, 4(3),255-276. doi: 10.1055/s-2007-1022505

Aka, Satar, D. ve Gençdal, S. (2013). Sperm değerlendirmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22(4),532-542.

Alson, S.S.E., Bungum, L.J., Giwercman, A. ve Henic, E. (2018). Anti-müllerian hormone levels are associated with live birth rates in art, but the predictive ability of anti-müllerian hormone is modest. *Europen Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 225,199-204. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.039

Amsiejiene A., Drasutiene ,G., Usoniene, A., Tutkuviene, J., Vilsinskaite, S. ve Barskutyte, L. (2017). The influence of age, body mass index, waist-to-hip ratio and anti-mullerian hormone level on clinical pregnancy rates in ART. *Gynecological Endocrinology Journal*, 33(sup1):41-43. doi: 10.1080/09513590.2017.1399692

Asada, Y., Morimoto, Y., Nakaoka, Y., Yamasaki, T., Suehiro, Y., Sugimoto, H., Yoshida, M. ve Irahara, M. (2017). Age-specific serum anti-müllerian hormone concentration in japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response. *Reproductive Medicine and Biology*, 18;16(4),364-373. doi: 10.1002/rmb2.12055

Babayeva, G., (2017) *Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda serum AMH seviyeleri ile tedavi cevabı ve fertilite sonuçları ilişkisi* (Uzmanlık Tezi). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

Bakacak, Bayramoğlu, Z., (2005) *Antimüllerian hormonun IVF sikluslarında over rezervini belirlemedeki rolü* (Uzmanlık tezi). Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

Boivin, J. ve Schmidt, L. (2005). Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertility and Sterility*, 83(6),1745-1752. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.039

Bolat, S. E., Özdemirci, S., Kasapoglu, T., Duran, B., Göktaş, L. ve Karahanoglu, E. (2016). The effect of serum and follicular fluid anti-mullerian hormone level on the number of oocytes retrieved and rate of fertilization and clinical pregnancy. *Northern Clinics of Istanbul*, 3(2),90–96. doi: 10.14744/nci.2016.02418

Borges, E., Braga, Dpaf., Setti, A., Figueira, R.C. ve Iaconelli, A. Jr. (2017). The predictive value of serum concentrations of anti-müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assisted Reproduction*. 1;21(3),176-182. doi: 10.5935/1518-0557.20170035

Boyar, H.İ. (2013). Kadın infertilitesi ve endokrinolojik hastalıklar. *Dicle Tıp Dergisi*, 40(4),700-703. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2013.04.0363

Boyraz, G. (2013). *Açıklanamayan infertilite nedeniyle intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda ejakülattaki preapoptik sperm oranının intrauterin inseminasyon başarısındaki etkisinin araştırılması* (Uzmanlık Tezi). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

Broekmans, F.J., de Ziegler, D., Howles, C.M., Gougeon, A., Trew, G. ve Olivennes, F. (2010). The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertility and Sterility*, 94(3),1044-1051. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.040

Brosens, I., Gordts, S., Valkenburg, M., Puttemans, P., Campo, R. ve Gordts, S. (2004). Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility?. *Human Reproduction (Oxford England)*, 19(8),1689-1692. doi: 10.1093/humrep/deh314

Cahill, D.J. (2002). What is the optimal medical management of infertility and minor endometriozis?: Analysis and future prospects. *Human Reproduction*, 17(5),1135-1140.Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980728

Celtemen, M.B. (2011). *IVF tedavisi alan ve poor, normo ve high responder olan infertil bayan hastalarda follikül sıvısında AMH(anti-müllerian hormon) ve inhibin a düzeyleri ve gebelik üzerine etkileri* (Uzmanlık Tezi). Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

Collins, J.A. ve Crosignani, P.G. (1992). Unexplained infertility: a review at diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 39(4),267-275. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361459

Cooper, T.G., Noonan, E., Von Eckardstein, S., Auger, J., Baker, H. W., Behre H. M., ... Vogelsong, K.M. (2010). World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human Reproduction Update*, 16(3),231-245. doi: 10.1093/humupd/dmp048

Crosingnani, P.G. ve Rubin, B.L. (2000). Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group, *Human Reproduction*, 15(3),723-732. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686227

Çavuşoğlu, İ. (2015). *İnfertilite tedavileri sonrası gebe kalan kadınların yaşam kalitesi ve depresyon durumlarının incelenmesi* (Yüksek Lisans Tezi). Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Çalımlıoğlu, N. (2011). Blastosist transferi, Ö. ÇELİK içinde, *Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar* (s:713-722) Adana: Nobel Kitabevi. ISBN:978-605-397-093-4.

de Vet, A., Laven, J. S., de Jong, F.H., Themmen, A. P. ve Fauser, B. C. (2002). Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility And Sterility*, 77(2):357-362. doi: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02993-4

Demir, M. (2013). Over rezerv tayininde en iyi belirteç: anti-mülleriyen hormon (AMH). *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 11(2),79-85. Erişim adresi: http://tkb.dergisi.org/pdf/pdf_TKB_187.pdf

Demirtaş, G.S., Demirtaş, Ö., Öztekin, K., Şendağ, F. ve Bilgin, O. (2014). Antimüllerian hormon ve intrauterin inseminasyon sikluslarında ovarian yanıt: prospektif çalışma. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 15(2),85-91 Erişim adresi: http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/2055#sthash.BTp3oyK6.dpbs

Deniz, R., Baykuş, Y. ve Çelik, Kavak, E. (2016). Tekrarlayan erken gebelik kayıplarına yaklaşım. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 6(2),130–137. doi: 10.5505/kjms.2016.15010

Doğan, B.S. (2014). *İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi sikluslarında folikül sıvılarında anti müllerian hormon (AMH) ekspresyon ve aktivasyon düzeyleri ile oosit matürasyonu, kalitesi ve gebelik sonuçları arasındaki ilişki* (Uzmanlık Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir.

Doğan, D.G. ve Berker, B. (2008). Over rezervinin değerlendirilmesi (Evaluation of ovarian reserve). *Türkiye Klinikleri Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology.* 18(4),254-265. Erişim adresi: http://www.jcog.com.tr/article/en-assessment-of-ovarian-reserve-52555.html

Dun, E.C. ve Nezhat, C.H. (2012). Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39(4),551-566. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.006

Duru, N.K., Ceyhan, S.T., Alanbay, İ., Muhcu, M., Keskin, U. ve Başer, İ. (2008). Anti müllerian hormon düzeylerinin in vitro fertilizasyonda kullanımı. *Zeynep Kamil Bülteni* 39(1).

Eggert-Kruse, W., Reimann-Andersen, J., Rohr, G., Pohl, S., Tilgen, W. ve Runnebaum, B. (1995). Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria and relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertility and Sterility*, 63(3),612-624. doi: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57435-4

Erdem, M. (2011). Unexplained çiftin yönetimi, Çelik, Ö.(ed) *Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar*. (s:215-219), Adana: Nobel Kitabevi. ISBN:978-605-397-093-4.

Erdoğan, S., Çöğendez, E., Eken, M., Keyif, B., Erdoğan, B. ve Kaya, E. (2015). Kontrollü ovulasyon induksiyonu ve intrauterin inseminasyon tedavisi alan infertil hastalarda gebelik oranlarını etkileyen faktörler. *Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 7(1):1-7. doi: https://dx.doi.org/10.5222/iksst.2015.001

Ferlin, A., Raicu, F., Gatta, V., Zuccarello, D., Palka, G. ve Foresta, C. (2007). Male infertility: role of genetic backround. *Reproductive Biomedicine Online*, 14(6),734-745. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579990

Gedikli, S., Özbek, E. ve Demirci, T. (2013). Fertilizasyonun moleküler temeli. *Van Tıp Dergisi*, 20(4),294-301. Erişim adresi: http://www.vantipderg.org/jvi.aspx?pdir=vtd&plng=tur&un=VTD-45605

Güven, S. ve Günalp, G.S. (2008). İntrauterin inseminasyon. *Türkiye Klinikleri Üroloji*, 1(1):67-77. Erişim adresi: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-intrauterin-inseminasyon-50969.html

Gökçimen, A. ve Temel, S. (2004). İmplantasyon ve moleküler etkileşimler. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(4),25-33. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/41835504_Implantasyon_ve_molekuler_etkilesimler

Grimes, D.A. ve Schulz, K.F. (2004). Antibiyotic prophylaxis for intrauterin contraceptive device insertion (Cohrane Review). *In: The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley and Sons.

Guzick, D.S., Carson, S.A., Coutifaris, C., Overstreet, J.W., Factor-Litvak, P., Steinkampf, M.P., … Canfield, R.E. (1999). Efficacy of superovulation and intrauterin insemination in the treatment of infertility. *National Cooperative Reproductive Medicine Network, The New England Journal of Medicine*, 340(3),177-183. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895397

Henkel, R.R. ve Schill, W.B. (2003). Sperm preparation for ART. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1,108. doi: 10.1186/1477-7827-1-108.

Hirohashi, N. ve Vacquier, V.D. (2003). Store-operated calcium channels trigger exocytosis of the sea urchin sperm acrosomal vesicle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 304(2),285-292. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711312

Hull, M.G., Fleming, C.F., Hughes, A.O. ve McDermott, A. (1996). The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 65(4):783-790. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8654639

Johnson, N., Van Voorst, S., Sowter, M. C., Strandell, A. ve Mol, B. W. (2004). Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 20(1),CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub3

Kessel, B. ve Hsueh, A.J. (1987). Clomiphene citrate augments follicle-stimulating hormoneinduced luteinizing hormone receptor content in cultured rat granulosa cells. *Fertility and Sterility*, 47(2):334-340. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3028869

Kılıçdağ, E.B., Bağış, T., Haydardedeoğlu, B., Tarım, E., Aslan, E., Erkanlı, S., … Zeyneloğlu, E. (2005). İntrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarında gebelik sonuçlarını etkileyebilecek prognostik faktörler. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2(3):223-228. Erişim adresi: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_9358/223-228.pdf

Kim, J.H., Lee, J.R., Chang, H.J., Jee, B.C., Suh, C.S. ve Kim, S.H. (2014). Anti-müllerian hormone levels in the follicular fluid of the preovulatory follicle: a predictor for oocyte fertilization and quality of embryo. *Journel of Korean Medical Science*, 29(9),1266–1270. doi: 10.3346/jkms.2014.29.9.1266

Kuhnert, B. ve Nieschlag, E. (2004). Reproductive functions of the ageing male. *Human Reproduction Update*, 10(4),327-339. doi: 10.1093/humupd/dmh030

La Marca, A., Malmusi, S., Giulini, S., Tamaro, L.F., Orvieto, R., Levratti, P. ve Volpe, A. (2004). Anti-mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction*, 19(12),2738-2741. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459174

La Marca A., Giulini, S., Tirelli, A., Bertucci, E., Marsella, T., Xella, S. ve Volpe, A. (2007). Anti-mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Human Reproduction*, 22(3),766-771. doi: 10.1093/humrep/del421

La Marca, A., Minasi, M.G., Sighinolfi, G., Greco, P., Argento, C., Grisendi, V., … Greco, E. (2017). Female age, serum antimüllerian hormone level and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*, 108(5), 777-783.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.029

Lambalk, C.B., De Koning, C.H., Flett, A., Van Kasteren, Y., Gosden, R. ve Homburg, R. (2004). Assessment of ovarian reserve. ovarian biopsy is not a valid method fort he prediction of ovarian reserve. *Human Reproduction*, 19,1055-9. doi: 10.1093/humrep/deh216

Lazendorf, S., Maloney, M., Ackerman, S., Acosta, A. ve Hodgen, G. (1988). Fertilizing potential of acrozome defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Research*, 19(4),329-337. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3198054

Merviel, P., Heraud, M.H., Grenier, N., Lourdel, E., Sanguinet, P. ve Copin, H. (2010). Predictive factors for pregnancy after intrauterin insemination (IUI): Analysis of 1038 cycles and a review of the literatüre, *Fertility and Sterility*, 93(1),79-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.058

Nelson, S.M., Yates, R.W. ve Fleming, R. (2007). Serum anti-müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(9):2414-2421. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636277

Özsait, B. ve Bulgurcuoğlu, S. (2009). Hemşirelere yönelik embriyoloji. N. Beji Kızılkaya içinde, *İnfertilite Hemşireliği* (s:115-128) İstanbul:Acar Basım.

Palermo, G., Joris, H., Devroey, P. ve Van Steirteghem, A.C. (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet (London, England)*, 4;340(8810),17-18. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351601

Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. (2008). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility, 90(5),60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.065

Pryor, J.L. ve Howards, S. (1987). Varicocele. *The Urologic Clinics of North America*, 14(3),499-513. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303595

Rajfer, J., Handelsman, D. J., Swerdloff, R. S., Hurwıtz, R., Kaplan, H., Vandergast, T. ve Ehrlich, R.M. (1986). Hormonal therapy of cryptorchidism. a randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. *The New England Journal of Medicine*, 20;314(8),466-470. doi: 10.1056/NEJM198602203140802

Ray, A., Shah, A., Gudi, A. ve Homburg, R. (2012). Unexplained infertility: an update and review of practice. Reproductive Biomedicine Online, 24(6),591-602. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.02.021

Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C. ve Bedecarras, P. (2003). AMH/MIS: What we know already about the gene, the protein and its regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 15;211(1-2),21-31. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656472

Roberts, C.G. ve O'Neill, C. (1995). Fertilization and early embryology: increase in the rate of diploidy with maternal age in unfertilized in-vitro fertilization oocytes. *Human Reproduction*, 10(8): 2139–2141. doi: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136249

Ryley, D. A., Bayer, S. R., Eaton, J., Zimon, A., Klipstein, S. ve Reindollar, R. (2004). Influence of body mass index (BMI) on the outcome of 6827 IVF cycles. *Fertility and Sterility*, 82(2),38-39. doi: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.100

Scott, R. T., Opsahl, M. S., Leonardi, M. R., Neall, G.S., Illions, E.H. ve Navot, D. (1995). Life table analysis of pregnancyrates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Human Reproduction*, 10(7),1706-1710. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8582965

Seifer, D.B., Baker, V.L. ve Leader B. (2010). Age-specific serum anti-mullerian hormone values for 17.120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and Sterility*, 10:1-3. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074758

Speroff, L., Glass, N. H. ve Kase, R. G. (1999). *Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility*, Part IV: Infertility Chapter: 26-29

Speroff, L. ve Fritz, M.A. (2013). *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. S. GÜNALP (Çev.Ed) İstanbul:Güneş Tıp Kitapevleri

Steirteghem, A. (2007). Assisted Fertilization. D. GARDNER içinde, *In Vitro Fertilization A Practical Approch*. (s:161-172) USA: Informa Healthcare.

Tatone, C. (2008). Oocyte senescence: A firm link to age-related female subfertility. *Gynecological Endocrinology*, 24(2):59-63. doi:https://doi.org/10.1080/09513590701733504

Taşhan, F. (2007). *Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında maternal trombofililer* (Uzmanlık Tezi). Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.

te Velde, E.R. ve Pearson, P.L. (2002). The variability of female reproductive aging. *Human Reproduction*, 8(2),141-154. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099629

Teixeria, J., Maheswaran, S. ve Donahoe, P. K. (2001). Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews*, 22(5),657-674. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588147

Templeton, A., Morris, J.K. ve Parslow, W. (1996). Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet (London, England)*, 23;348(9039),1402-1406. doi: 10.1016/S0140-6736(96)05291-9

Thomas, S., Acharya, M., Muthukumar, K., Chandy, A., Kamath, M.S. ve Aleyamma, T.K. (2018). Effectiveness of anti-mullerian hormone-tailored protocol compared to conventional protocol in women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Journal of Human Reproduction Science*, 11(1),24-28. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_55_17

Tsepelidis, S., Devreker, F., Demeestere, I., Flahaut, A., Gervy, Ch. ve Englert, Y. (2007). Stable serum levels of anti-mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospectivestudy in normoovulatory women. *Human Reproduction*, 22(7),1837-1840. doi: 10.1093/humrep/dem101

Vardı, N., (2011). Fertilizasyon. Ö. ÇELİK içinde, *Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar* (s:71-82) Adana: Nobel Kitabevi. ISBN:978-605-397-093-4.

Wathen, N.C., Perry, L., Lilford, R. J. ve Chard, T. (1984). Interpretation of single progesteron measurement in diagnosis of anovulation and detective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 288(6410),7-9. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1444184/

Weström, L., Joesoef, R., Reynolds, G., Hagdu, A. ve Thompson, S.E. (1992). Pelvic inflammatory disease and fertility. a cohort study of 1844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sexually Transmitted Disease*, 19(4),185-192. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1411832

Xu, H., Zeng, L., Yang, R., Feng, Y., Li, R. Ve Qiao, J. (2017). Retrospective cohort study: AMH is the best ovarian reserve markers in predicting ovarian response but has unfavorable value in predicting clinical pregnancy in GNRH antagonist protocol. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(3),763-770. doi: 10.1007/s00404-016-4274-8

Yar, T., (2012). *İn vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu/embriyo transferi sikluslarında kadının yaşının oosit sayısı, oosit kalitesi, fertilizasyon, embriyo kalitesi ve gebelik oranları üzerine etkisi* (Uzmanlık Tezi). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana.

Yılmaz, T., (2016). *İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi sikluslarında folikül sıvılarında anti-müllerian hormon (AMH) düzeyleri ile oosit, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları arasındaki ilişki* (Yüksek Lisans Tezi). Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Klinik Embriyoloji Programı, İstanbul.

Yeniçeri, H., Ürünsak, İ.F., Sucu, M., Çetin, C., Özsürmeli, M. ve Khatip, G. (2017). Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü. *Cukurova Medical Journal*, 42(1):19-26. doi: 10.17826/cutf.270412