T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖTİROİD İNFERTİL ÇİFTLERDE TİROİD UYARICI HORMON DÜZEYLERİ İLE İN VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARININ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökçe YAVAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖTİROİD İNFERTİL ÇİFTLERDE TİROİD UYARICI HORMON DÜZEYLERİ İLE İN VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARININ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökçe YAVAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ

ESKİŞEHİR
2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Ötiroid infertil çiftlerde tiroid uyarıcı hormon düzeyleri ile in vitro fertilizasyon sonuçlarının ilişkisinin araştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 31.10.2023 tarihinde, 23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Gökçe YAVAŞ
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gökçe YAVAŞ'a ait 'Ötiroid infertil çiftlerde tiroid uyarıcı hormon düzeyleri ile in vitro fertilizasyon sonuçlarının ilişkisinin araştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
…../...../..... Tarih ve. .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ'e, kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, Prof Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Prof. Dr. Tufan ÖGE'ye, Dr. Öğrt. Üyesi Elçin TELLİ'ye, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi çalışanlarına teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

ÖZET

Yavaş, G. Ötiroid infertil çiftlerde tiroid uyarıcı hormon düzeyleri ile in vitro fertilizasyon sonuçlarının ilişkisinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Açıklanamayan infertilite nedenli In Vitro Fertilizasyon (IVF) tedavisi uygulanan hastaların tiroid uyarıcı hormon düzeylerinin gebelik sonuçları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. 01 Ocak 2019-30 Haziran 2023 tarihleri arasında kliniğimizde IVF protokolüne alınan 287 hastanın menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde bakılan tiroid uyarıcı hormon düzeyleri kaydedildi. Hastalar yüksek normal TSH düzeyi (TSH: 2,5–4,5 mIU/L) ve düşük normal TSH düzeyi (0,3–2,5 mIU/L) olarak gruplandırıldı. Bu iki grup arasında hastaların bazal hormon değerleri, kontrollü over hiperstimülasyonu sonuçları ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Sonuç olarak; bu çalışmada, açıklanamayan infertilite için IVF uygulanan ötiroid kadınlar arasında, TSH seviyeleri 2.5 mIU/ml'nin altında olanlar ile 2.5 ila 4.5 mIU/ml arasında olan kadınlar arasında gebelik sonuçlarında herhangi bir farklılık tespit edilememiştir. Özetle, ötiroid kadınlarda IVF başarısını garanti eden belirli bir TSH seviyesi olmasa da, özellikle, 0.3 mIU/L ile 4.5 mIU/L aralığındaki TSH seviyelerine sahip hastaların tedavi edilmemesini öneriyoruz. Ancak ileri dönemlerde daha büyük örneklem grupları ile bu çalışmaların desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, in vitro fertilizasyon, tiroid uyarıcı hormon

ABSTRACT

Yavaş, G. Investigating the Relationship Between Thyroid Stimulating Hormone Levels and In Vitro Fertilization Outcomes in Euthyroid Infertile Couples. Eskisehir Osmangazi University Medical school, Department of Obstetrics and Gynecology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2024. We aimed to investigate the effects of thyroid stimulating hormone levels on pregnancy outcomes in patients undergoing In Vitro Fertilization (IVF) treatment for unexplained infertility. Thyroid stimulating hormone levels, taken on the 2nd or 3rd day of the menstrual cycle, were recorded for 287 patients enrolled in our clinic between January 1, 2019, and June 30, 2023. The patients were grouped as having high-normal TSH levels (TSH: 2.5–4.5 mIU/L) and low-normal TSH levels (0.3–2.5 mIU/L). Basal hormone values, outcomes of controlled ovarian hyperstimulation, and pregnancy results were compared between these two groups. As a result, in this study involving euthyroid women undergoing IVF for unexplained infertility, no significant difference was observed in pregnancy outcomes between those with TSH levels below 2.5 mIU/ml and those within the range of 2.5 to 4.5 mIU/ml. In summary, while there isn't a specific TSH level guaranteeing IVF success in euthyroid women, we suggest avoiding treatment particularly for patients within the range of 0.3 to 4.5 mIU/L. However, further studies with larger sample groups are necessary to support these findings in future endeavors.

Key Words: Infertility, in vitro fertilization, thyroid stimulating hormone

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xiii
TABLOLAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilitenin Tanımı	3
2.2. Kadına ait infertilite nedenleri	3
2.2.2. Tüp Hastalığı	7
2.2.3. Uterus Anormallikleri	8
2.2.4. Endometriozis	9
2.2.5. Diğer Tıbbi Durumlar	10
2.3. Erkeğe ait infertilite nedenleri	12
2.4. Açıklanamayan infertilite	12
2.5. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi	13
2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri	15
2.6.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)	15
2.6.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)	19

2.6.3. Gamet Intrafallopian Transfer (GIFT) ve Zigot Intrafallopian Transfer (ZIFT) 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM 21

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı 21

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi 21

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri 21

3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı 22

3.5. Verilerin Analizi 22

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi 23

3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri 23

4. BULGULAR 24

4.1. Sosyo-Demografik Bilgiler ve Bazal Hormon Değerleri 24

4.2. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu Verileri 25

4.3. Gebelik Sonuçları 26

4.4. Hastalara Ait Araştırma Parametreleri ile TSH Grupları Karşılaştırılması 26

4.4.1. Sosyo-Demografik Bilgiler ve Bazal Hormon Değerleri ile TSH Grupları Karşılaştırılması 27

4.4.2. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri ile TSH Grupları Karşılaştırması 28

4.4.3. Gebelik Sonuçları ile TSH Gruplarının Karşılaştırması 29

4.5. TSH ve AMH Değişkenlerinde Hcg Pozitifliği için Kesme Değer Belirleme 30

4.6. TSH ve AMH Değişkenlerinde Klinik Gebelik Varlığı için Kesme Değer Belirleme 32

5. TARTIŞMA 34

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37

KAYNAKLAR 38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
AFC	Antral Folikül Sayısı
AMH	Antimüllerian Hormon
Anti TPO	Tiroid Peroksidaz Antikor
aPL	Antifosfolipid Antikor
Ark.	Arkadaşları
ART	Yardımcı Üreme Teknikleri
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
BMI	Vücut Kitle Endeksi
CC	Klomifen Sitrat
CCCT	Klomifen Sitrat Challenge Test
CHH	Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm
COH	Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon
E_2	Östrojen
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FSH	Folikül Stimülan Hormon
GIFT	Gametin Fallop Tüpü İçine Transferi
GnRH	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GV	Germinal vezikül
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
HH	Hipogonadotropik Hipogonadizm
hMG	İnsan Menopozal Gonadotropini
HPO	Hipotalamik Hipofiz Over aksı
HSG	Histerosalpingografi
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IUI	İntrauterin İnseminasyon
IU	İnternasyonal Ünite
IVF	In Vitro Fertilizasyon
KOH	Kontrollü Over Hiperstimülasyonu
KS	Kallman Sendromu
LGTB	Latent Genital Tüberküloz
LH	Lüteinizan Hormon
LT4	Levotiroksin
M1	Metafaz 1
M2	Metafaz 2
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
OHSS	Over Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	Yumurta Toplama İşlemi
PID	Pelvik İnflamatuar Hastalık
PG	Prostaglandin
POF	Prematür Over Yetmezliği
PRL	Prolaktin
PVPP	Polivinil Polipirrolidon
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SIN	Salpingitis İsthmica Nodosa
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
sT3	Serbest Triiyodotironin Hormonu
sT4	Serbest Tiroksin Hormonu
TAI	Tiroit Otoimmunitesi
TV 4D HyCoSy	Transvajinal 4 Boyutlu Histerosalpingo-kontrast Sonografi

VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YÜT	Yardımcı Üreme Teknolojisi

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Germinal vezikül oositlerin in-vitro maturasyon, fertilizasyon ve klivaj aşamaları. 17

Şekil 4.1. hCG Pozitifiği için TSH ROC Eğrisi 31

Şekil 4.2. hCG Pozitifiği için AMH ROC Eğrisi 31

Şekil 4.3. Klinik Gebelik Varlığı için TSH ROC Eğrisi 33

Şekil 4.4. Klinik Gebelik Varlığı için AMH ROC Eğrisi 33

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 2.1. İnfertilite nedenleri 3

Tablo 4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon değerleri 24

Tablo 4.2. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri 25

Tablo 4.3. Gebelik Sonuçları 26

Tablo 4.4. Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerleri ile TSH Grupları Karşılaştırması 27

Tablo 4.5. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri 28

ile TSH Grupları Karşılaştırması 28

Tablo 4.6. Gebelik Sonuçları ile TSH Grupları Karşılaştırması 30

Tablo 4.7. hCG Pozitifliği için ROC Analizi Sonuçları 30

Tablo 4.8. Klinik Gebelik Varlığı için ROC Analizi Sonuçları 32

1. GİRİŞ

İnfertilite, klinik olarak 12 ay veya daha uzun bir süre boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonrasında gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır (1). Dünya genelinde üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %8-12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (2). Kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan normal çiftlerin %57'si ilk 3 ay içinde, %72'si 6 ay içinde, %85'i 1 yıl içinde ve %93'ü 2 yıl içinde gebe kalabilir (3). İnfertilite vakalarının %33-41'i sadece kadın faktörüne, %25-39'u erkek faktörüne ve %9-39'u hem erkek hem de kadın faktörlerinin bir kombinasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (1). İnfertilite tedavi seçenekleri arasında farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi- genellikle endoskopik cerrahi ve yardımcı üreme teknikleri (ART) bulunmaktadır (4). Yardımcı üreme teknolojileri, oositlerin vücut dışında doğrudan manipülasyonunu içeren tüm teknikleri kapsar. ART'nin ilk ve hala en yaygın uygulanan şekli in vitro fertilizasyondur (IVF). Bu süreç, overlerin ekzojen gonadotropinlerle uyarılması ile başlar, ardından transvajinal ultrasonografi rehberliğinde overlerden oositlerin alınması, laboratuvarda fertilizasyon, embriyo kültürü ve son olarak embriyoların uterusa transservikal transferini içeren yüksek derecede koordineli bir dizi adımdan oluşur (3).

Hipotiroidizm, kadınları erkeklerden daha fazla etkileyen yaygın bir sağlık sorunudur. Aşikar hipotiroidizmin prevalansı, çalışılan popülasyona bağlı olarak %0,1 ila %2 arasında değişmektedir ve infertilitesi olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksektir (5). Tiroit hormonları, vücudun metabolizmasını düzenlemede önemli bir rol oynar ve üreme sistemi de dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreci etkiler. Tiroit bezinin ürettiği tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) gibi hormonlar, hipofiz bezinden gelen tiroit uyarıcı hormon (TSH) tarafından düzenlenir ve metabolik dengeyi sağlar. Hem hipotiroidizm (yüksek TSH ve düşük T4/T3 düzeyleri) hem de hipertiroidizm (düşük TSH ve yüksek T4/T3 düzeyleri) gibi tiroit fonksiyon bozuklukları, doğurganlık üzerinde etkilidir. Ötiroidizm, tiroit hormonlarının, özellikle TSH'nin, normal aralıklarda olduğu bir durumu ifade eder. Tiroit fonksiyon bozukluklarının doğurganlık üzerinde olumsuz etkileri bulunsa da ötiroit (normal) tiroit fonksiyonunda hafif değişikliklerin doğurganlık sonuçları üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Bir çalışma, 2,5 ila 4,5 mIU/L arasındaki TSH düzeylerinin doğurganlık veya gebelik

sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını bulmuştur (6). Başka bir çalışma, tiroit antikorları negatif olan ötiroit kadınlarda 0,5-4,5 mU/L arasında değişen prekonsepsiyonel TSH düzeylerinin, IUI sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (7). Sonuç olarak, ötiroit infertil çiftlerde normal aralıktaki TSH düzeyleri ile IVF sonuçları arasındaki ilişki karmaşık ve gelişen bir araştırma alanıdır. Bazı çalışmalar potansiyel bir etkiyi öne sürse de TSH düzeylerinin kesin eşiği ve bunun klinik önemi üzerinde çalışılmaya ve geliştirilmeye devam edilmektedir ve bulgular farklı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, in vitro fertilizasyon yöntemi uygulanan hastalarda yüksek normal TSH düzeylerinin (TSH: 2,5–4,5 mIU/L) düşük normal TSH düzeylerine (0,3–2,5 mIU/L) kıyasla canlı doğum oranını etkileyip etkilemediğini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilitenin Tanımı

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki ile klinik bir gebelik olmaması durumu olarak tanımlanan tıbbi bir durumdur (2). Öncesinde hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak tanımlanır. Dünya genelinde üreme çağındaki çiftlerin %8 ila %12'sini etkiler (2). Erkekler, infertilite vakalarının %20 ila %30'undan sorumlu bulunurken, toplam vakaların %50'sine katkıda bulunur (2). İnfertilite, ovulasyon bozukluğu, erkek faktör infertilitesi ve tüp hastalığı gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir (8). Yaklaşık olarak infertilite yaşayan çiftlerin %85'inde belirgin bir neden bulunur (8). Sigara içme ve obezite gibi yaşam tarzı ve çevresel faktörler, üreme yeteneğini olumsuz etkileyebilir (8). Ovulasyon bozuklukları, infertilite teşhislerinin yaklaşık %25'ini oluştururken, anovulasyon sorunu yaşayan kadınların %70'i polikistik over sendromuna sahiptir (8). Erkek infertilitesi, yaklaşık olarak erkek nüfusun %7'sini etkileyen çok faktörlü bir patolojik durumdur (9). Erkek infertilitesinin genetik peyzajı son derece karmaşıktır çünkü semen ve testis histolojik fenotipleri son derece heterojendir ve spermatogenezde en az 2,000 gen bulunmaktadır (9). İnfertilite nedenleri dünya sağlık örgütünün yaptığı sınıflamaya göre genel olarak 3 başlık altında toplanabilir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. İnfertilite nedenleri

1. Kadına ait nedenler (%40-45)
- Ovulatuar (%30-40)
- Tubal/ peritoneal faktör (%20-40)
- Servikal ve immünolojik faktörler (%1-2)
- Diğer
2. Erkeğe ait nedenler (%30-40)
3. Açıklanamayan (%10-15)

2.2. Kadına Ait İnfertilite Nedenleri

Kadın partnerin üreme sistemi ile ilgili sorunlardan kaynaklanan bir durumu ifade eder.

Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri;

- Ovulasyon Bozukluğu: Ovulasyon, overden olgun bir oositin salınmasıdır ve bu süreçteki herhangi bir bozukluk veya düzensizlik infertiliteye yol açabilir. Polikistik over sendromu (PKOS) veya hormonal dengesizlikler gibi durumlar ovulasyon bozukluğuna neden olabilir.
- Tüp Hastalığı: Fallop tüpleriyle ilgili sorunlar, tüplerde tıkanıklık veya hasar gibi, oositin spermlerle döllenmesini veya döllenmiş embriyonun uterusa taşınmasını engelleyebilir.
- Uterus Anormallikleri: Uterustaki yapısal anormallikler, miyomlar, polipler veya doğuştan malformasyonlar gibi, implantasyonu veya sağlıklı bir gebeliği engelleyebilir.
- Endometriozis: Bu, uterusun dışında endometrium tabakasına benzer doku büyümesi olan bir durumdur. İnflamasyon, skarlaşma ve fertilite sorunlarına neden olabilir.
- Diğer Tıbbi Durumlar: Bazı tıbbi durumlar, tiroid bozuklukları veya otoimmün hastalıklar gibi, kadın faktörü infertilitesine katkıda bulunabilir.

2.2.1. Ovulasyon Bozukluğu

Ovulasyon bozuklukları, kadın infertilitesinin yaygın bir nedenidir ve vakaların dörtte birini oluşturur. Bu bozuklukların nedenleri değişebilir, ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) serum gonadotropin ve seks steroid seviyelerine dayalı olarak genellikle üç gruba ayrılmıştır.

Bu gruplar şunları içerir:

Grup I: Hipogonadotropik hipogonadizm, ovulasyon bozukluklarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve foliküler gelişimi uyarlamak için yetersiz olan gonadotropinlerin (LH ve FSH) düşük seviyeleri ile karakterizedir, bu da düşük östradiol seviyelerine yol açar.

Grup II: Hipotalamik-hipofizer-over ekseni disfonksiyonu, oligo/anovulatuvar infertilitenin en yaygın türüdür. Polikistik over sendromu (PKOS), bu gruba ait yaygın bir örnektir.

Grup III: Over disfonksiyonu, prematüre over yetmezliği (POF) ve doğrudan overleri etkileyen diğer durumları içerir.

Ovulasyon bozukluklarına yol açabilen diğer faktörler arasında hormonal dengesizlikler, düşük vücut ağırlığı ve tiroid hastalıkları ve diyabet gibi bazı tıbbi durumlar yer almaktadır. Ovulasyon bozukluklarının tedavisi altta yatan nedenlere bağlıdır ve yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar ve in vitro fertilizasyon gibi yardımcı üreme teknolojilerini içerebilir.

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), hipotalamik-hipofizer-over ekseninde bir bozukluktan kaynaklanan gonadotropinlerin (LH ve FSH) düşük seviyeleri ile karakterize edilen bir durumdur. HH, doğumsal veya sonradan edinilmiş olabilir ve pitüiter bozukluklar, hipotalamik bozukluklar, kronik hastalıklar, stres, aşırı egzersiz ve belirli ilaçlar veya çeşitli genetik mutasyonlarla ilişkilendirilebilir. HH'nin çeşitli tipleri vardır, bunlar arasında izole konjenital hipogonadotropik hipogonadizm bulunur, bu da gonadotropin salgılama hormonu (GnRH) ve gonadotropinlerin salgılanması ve etkilerindeki bozukluklarla ilişkili bir grup hastalığı içerir. Vakaların yarısından fazlasında konjenital hipogonadizm, koku alma duyusunun bozulduğu Kallmann sendromu olarak adlandırılan bir durumla ilişkilidir (10). Şu anda, hipotalamus, hipofiz bezleri ve gonadların işlevi ile ilişkilendirilen 40 gen bilinmektedir (10). Avrupa konsensusu tarafından üç klinik form tanımlanır: 1. Koku alma duyusunun bozuk olduğu GnRH eksikliği (Kallmann sendromu, KS). 2. İzole GnRH eksikliği (normozmik CHH). 3. KS/CHH'nin karmaşık bir genetik sendromun bir parçası olduğu üçüncü form (11). Sekonder hipogonadotropik hipogonadizm (SHH), hipotalamik-hipofiz-gonadal eksendeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak düşük gonadotropin (LH ve FSH) seviyeleri ile karakterize bir durumdur. SHH'ye hipofiz bozuklukları, hipotalamik bozukluklar, kronik hastalıklar, stres, aşırı egzersiz ve bazı ilaçlar gibi çeşitli faktörler neden olabilir. Bazı durumlarda SHH'nin nedeni bilinmeyebilir ve bu duruma idiyopatik SHH adı verilir (12).

Polikistik over sendromu (PKOS), premenopozal kadınlarda yaygın görülen bir endokrin ve metabolik bozukluktur (13). Diğer belirli teşhislerin olmadığı durumlarda, androjen fazlalığı ve over disfonksiyonunun belirtileri ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanır (13). PKOS, adet düzensizliği, obezite, hirsutizm, sivilce ve infertilite de dahil olmak üzere çeşitli belirtiler ve semptomlarla ortaya çıkabilen heterojen bir durumdur (13). PKOS tanısı, klinik, biyolojik ve morfolojik kriterlere, yani hiperandrojenizm, oligo-ovulasyon veya anovulasyon ve polikistik over

morfolojisini (PKOM) içeren ölçütlere dayanır (14). PKOS'un patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür ve genetik, çevresel ve metabolik faktörleri içerir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, PKOS'un yaygın özelliklerindendir ve bu durumun patogenezinde önemli bir rol oynar (13).

Prolaktin, hipofiz bezince üretilen ve laktasyon, üreme ve bağışıklık düzenlemesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynayan bir hormondur. Prolaktin seviyelerinin anormal olması, ovulasyon bozukluklarına, amenore, oligomenore, anovulasyon ve kısa veya yetersiz luteal fazlı ovulasyon döngüleri gibi durumlara yol açabilir. Prolaktin, hipotalamustan GnRH salınımını engelleyerek ovulasyonun baskılanmasına neden olur. Bu da sırasıyla, over foliküler gelişim ve ovulasyondan sorumlu olan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salınımını önler (15). Prolaktin, endometriumu etkileyebilir ve implantasyon başarısızlığına ve erken gebelik kaybına yol açabilecek potansiyel etkilere sahiptir (16). İnfertil kadınlarda hiperprolaktineminin etiyolojisi çeşitli olabilir ve yaygın nedenler arasında hipofiz adenomu, polikistik over sendromu ve idiyopatik hiperprolaktinemi bulunmaktadır (17). Prolaktin salgılayan hipofiz tümörleri, premenopozal kadınlarda amenore ve infertilitenin yaygın bir nedenidir (18). Hiperprolaktinemiye bağlı infertilite tedavisi genellikle prolaktin seviyelerini normalleştirmeyi ve ovulasyonu yeniden sağlamayı amaçlar (18). Bu, prolaktin salınımını inhibe eden ve ovulasyonu teşvik eden kabergolin veya bromokriptin gibi dopamin reseptörü agonistlerinin kullanılması ile elde edilebilir (18). Bazı durumlarda, prolaktin salgılayan tümörleri çıkarmak veya küçültmek için cerrahi veya radyasyon tedavisi gerekebilir (18). Medikal tedavi etkili olmadığında, in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknolojileri düşünülebilir (18).

Prematür over yetmezliği (POF), 40 yaşından önce normal over fonksiyonunun kaybı ile karakterize edilen bir durum olarak bilinir. POF aynı zamanda erken menopoz olarak da adlandırılır. POF, nüfusun %1'inde görülen 40 yaşın altındaki kadınlarda meydana gelen bir durumdur (19). POF, hormon replasman tedavisi ile önlenebilen artmış mortalite ile ilişkilidir (19). POF'un tipik belirtisi amenoredir, ancak POF'lu kadınlar aynı zamanda sıcak basmaları, gece terlemeleri ve infertilite gibi semptomlar da yaşayabilirler (19). POF, menopozdan farklıdır çünkü prematür over yetmezliğinde değişken ve kalan over fonksiyonları olabilirken, menopoz adetin ve over

fonksiyonunun kalıcı olarak sona ermesidir (19). POF'un kesin nedeni genellikle bilinmez, ancak genetik faktörler, otoimmün hastalıklar ve kemoterapi veya radyoterapi gibi tıbbi müdahalelerle ilişkilendirilebilir (19).

2.2.2. Tüp Hastalığı

Tubal faktör infertilite (TFI), fallop tüplerinin tıkalı veya hasarlı olduğu bir durumdur; bu nedenle yumurtanın döllenmesi veya döllenmiş yumurtanın uterus içine seyahati zorlaşır. TFI, yaygın yapışıklıklar ve/veya en az bir tüpün distal tıkanıklığı olarak tanımlanır. Tubal yapışıklık veya tıkanıklık hastalığı ve periton yapışıklıkları genellikle önceki pelvik inflamatuar hastalık veya endometriozis nedeniyle meydana gelir. Tubal faktör infertilite (TFI), tüp obstrüksiyonu, endometrial polipler, Chlamydia trachomatis enfeksiyonu, latent genital tüberküloz (LGTB) ve salpingitis isthmica nodosa (SIN) gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Salpingitis isthmica nodosa proksimal tubal tıkanıklığın nadir bir nedenidir (20). Salpingitis isthmica nodosa (SIN), fallop tüpünün isthmus bölgesindeki nodüler bir şişlik veya divertiküldür.(20) SIN genellikle, kadın infertilitesini araştırırken veya rüptüre ektopik gebeliklerle ilişkili olarak tespit edilir (20). Aynı zamanda tekrarlayan ektopik gebelik vakalarının en yaygın nedenlerinden biridir (20). Önemli bir nokta olarak belirtmek gerekir ki, tubal faktör infertilite (TFI) ayrıca konjenital anomaliler, tüp ligasyonu ve ektopik gebelik gibi diğer faktörlerden kaynaklanabilir. TFI, kadın infertilitesinin en yaygın nedenidir ve infertilite vakalarının %40'ını oluşturur. TFI için tanı araçları, laparoskopi, histerosalpingografi ve transvajinal 4-boyutlu histerosalpingo-kontrast sonografi (TV 4D HyCoSy) gibi yöntemleri içerir. Bir çalışma, TV 4D HyCoSy'nin tubal faktör infertilite (TFI) olan kadınlar için spontan gebe kalma durumunu değerlendirmek ve yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) gerekliliğini değerlendirmek için kullanılabileceğini bulmuştur (21). TFI'nin tedavisi, laparoskopi ve histeroskopi gibi yöntemleri içerir. Fallop tüp hastalığının şiddeti, cerrahi sonrası doğal gebelik oranını etkiler ve hastalığın şiddetlenmesiyle doğal gebelik oranı önemli ölçüde azalır. Tubal faktör infertilite (TFI) hastalarında, gebe kalmalarına yardımcı olmak için cerrahi veya in vitro fertilizasyon (IVF) gibi seçenekleri düşünülebilir. Bir çalışma, TFI olan kadınların IVF ile cerrahi yapılanlarla, cerrahi yapılmadan olanlarla ve nedeni açıklanamayan infertiliteye sahip olanlarla karşılaştırıldığında doğurganlık oranlarının

benzer olduğunu bulmuştur (22). Başka bir çalışma, IVF hastalarındaki ektopik gebelik için başlıca risk faktörünün, önceki tüp cerrahisi yapılan veya yapılmayan tüp infertilitesi olduğunu bulmuştur (23). Genel olarak, TFI hastaları için cerrahi ve IVF seçimi bireysel faktörlere bağlıdır.

2.2.3. Uterus Anormallikleri

Uterin anomaliler, kadınlarda infertiliteye neden olabilen bir durumdur. Uterin anomaliler, arkuate uterus, bikornuat uterus, septumlu uterus ve uterusun çoğalması gibi çeşitli tipleri içerebilir (24). İnfertiliteye sahip kadınlar arasında uterin anomalilerin yaygınlığı, yapılan çalışmalara ve incelenen popülasyona bağlı olarak değişebilir. Örneğin, Ummanlı kadınları üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, infertil kadınların %3'ünün doğuştan uterin anomalilere sahip olduğunu buldu (25). Diğer bir çalışma ise infertil kadınların %10'unun doğuştan uterin malformasyonlara sahip olduğunu rapor etti (26). Bu farklılık, çalışma popülasyonları ve yöntemleri arasındaki farklardan kaynaklanmaktadır. Uterin anomalilerin teşhisinde kullanılan tanı araçları arasında histerosalpingografi (HSG), tanısal histerolaparoskopi ve Doppler değerlendirmesi bulunmaktadır. Bu testler, uterin anomalilerin türünü ve derecesini belirlemeye yardımcı olabilir. Altı yıl boyunca 10.000 hastanın yer aldığı kapsamlı bir çalışma, uterin anomalilerin düzeltilmesinin infertiliteyi ve tekrarlayan düşük riskini azaltabileceğini gösterdi (27). Ayrıca, kesitsel bir tanımlayıcı çalışma, doğuştan uterin anomalilerin çeşitli tiplerinin olumsuz üreme sonuçları ile ilişkilendirildiğini gösterdi (24). Bu olumsuz sonuçlar arasında infertilite, abortus, preterm doğum, ektopik gebelik, intrauterin büyüme geriliği ve doğum sonrası kanama bulunmaktadır (24). Genel olarak, infertilite hastalarında uterin anomalilerin teşhisi ve yönetimi kişiselleştirilmelidir. Uygun yol, bireysel faktörlere ve ilgili uterin anomali türüne bağlıdır. Tedavi seçenekleri, üreme sonuçlarını optimize etmek için cerrahi düzeltme veya diğer müdahaleleri içerebilir.

Miyoma uteri ve endometrial polipler gibi durumlar, kadınlarda infertilite nedeni olabilir. Miyoma uteri, üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan tümördür. Üreme fonksiyonları ve fertilite üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir. Miyoma uteri, uterin kaviteyi deforme ederek embriyonun implantasyonunu zorlaştırabilir ve buna bağlı olarak infertiliteye yol açabilir (28). Büyük miyoma uteriler, fallop tüplerini

tıkayarak spermin yumurtaya ulaşmasını engelleyebilir ve bu da infertiliteye neden olabilir (28). Tedavi, miyomanın konumuna ve boyutuna bağlıdır. Submukozal miyoma tedavisi konusunda tıbbi uzlaşma bulunsa da, infertilite sorunu yaşayan hastalarda intramural miyoma tedavisi ve yönetimi konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Cerrahi tedaviler arasında histeroskopik, laparoskopik ve açık miyomektomi (laparotomi) yer almaktadır. Endoskopik ve açık miyomektomi sonuçları karşılaştırılabilir niteliktedir (28). Endoskopik tedavi, daha düşük morbidite, aynı gün tedavi, kısa hastanede kalış süresi ve daha düşük maliyet nedeniyle genellikle tercih edilmektedir (28). Endometrial polipler, adet düzensizliklerine neden olabilir, bu da ovulasyonu tahmin etmeyi zorlaştırabilir ve gebe kalma için ilişki zamanlamasını güçleştirebilir. Aynı zamanda, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla endometrial alıcılığı olumsuz etkileyebilir (29). Bu durum, embriyonun implantasyonunu zorlaştırabilir ve buna bağlı olarak infertiliteye yol açabilir (29). Literatürün incelenmesi, endometrial polipleri olan infertilite sorunu yaşayan kadınlarda histeroskopik polipektominin fertilite sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir (29). Bu inceleme, şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunun histeroskopik polipektominin sonraki fertilite üzerinde olumlu bir etkisine işaret ettiğini bulmuştur (29).

2.2.4. Endometriozis

Endometriozis, uterus iç yüzeyini normalde kaplayan dokunun uterus dışında büyüdüğü bir durumdur, bu da inflamasyona ve skar oluşumuna neden olur. Endometriozis, kadınlarda infertiliteye yol açabilir. Bir çalışma, pelvik endometriyotik lezyonların yüksek miktarda prostaglandinler (PG) üretebileceğini ve bu durumun periton sıvısındaki prostaglandin konsantrasyonlarını artırabileceğini, ayrıca periton boşluğuna giren makrofajların uyarılabileceğini ve bunun sonucunda overler, fallop tüpleri ve uterus fonksiyonlarını etkileyebileğini göstermiştir (30). Bu durum, yumurta ve sperm hücrelerinin bir araya gelmesini ve embriyonun implantasyonunu zorlaştırarak infertiliteye yol açabilir. Endometriozisli kadınlarda, sağlıklı kontrollere kıyasla serum AMH (anti-Müllerian hormon) seviyelerinde azalma ve antral folikül sayısında belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (31). Bu AMH seviyelerindeki düşüş, endometriyomaların cerrahi çıkarılmasının ardından daha da kötüleşebilir ve bu

düşüş kalıcı olabilir (31). Bir vaka-kontrol çalışması, endometriozis şiddeti ve lezyonların yeri gibi faktörlerin over rezervini ve over stimülasyon sonuçlarını etkileyebileceğini bulmuştur (32). Çalışma, derin infiltran endometriyozisin varlığının, endometriyomalarla birlikte veya endometriyomalar olmadan AMH düzeyinde, antral folikül sayısında ve over duyarlılık indeksinde anlamlı azalmaya ilişkili olduğunu bulmuştur (32). Adenomiyozis, uterusun iç yüzeyini normalde döşeyen dokunun mimometriuma doğru büyüdüğü bir durumdur. Adenomiyozis, infertilite ile ilişkilendirilmiştir ve endometriozis ile birlikte bulunabilen bir durumdur. Adenomiyozisin varlığının, endometriozisli kadınlarda fertilite sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir.

2.2.5. Diğer Tıbbi Durumlar

Otoimmün hastalıklar, vücudun kendi dokularını ve organlarını yanlışlıkla hedef alan bir durumdur. Bu hastalıklar vücudun çeşitli bölgelerini etkileyebilir ve bazı durumlarda infertilite ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün ooforit gibi bazı otoimmün hastalıklar, overleri hedef alarak over fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bu, düzensiz adet döngüleri ve yumurta sayısının ve kalitesinin azalması sonucu, gebe kalmayı zorlaştırabilir.

Antifosfolipid sendromu ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar, endometriumu etkileyebilir. Bu, tekrarlayan düşükler ve implantasyon başarısızlıklarına neden olabilir. Antifosfolipid antikorlarının (aPL) infertilite ile ilişkisi hakkındaki veriler hala tartışmalıdır, ancak genel olarak aPL'nin, yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastalarda artmış bir oranının olduğu belirtilmiştir (33).

Otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilen kronik inflamasyon, normal üreme süreçlerini bozabilir. Üreme organlarında ortaya çıkan inflamasyon, yumurta salınımını, fertilizasyonu ve embriyo implantasyonunu engelleyebilir.

2.2.5.1. Tiroid Hastalıkları

Tiroid bezi ve infertilite arasındaki ilişki karmaşık bir konudur. Tiroid bezi, vücudun metabolizmasını düzenleyen önemli bir organ olduğundan, tiroid hormonları (T3 ve T4) vücut fonksiyonları üzerinde geniş etkilere sahiptir, bu da üreme sağlığını etkileyebilir. Tiroid hormonları, üreme sistemini de içeren vücudun metabolizmasını

düzenlemede önemli bir rol oynar. TSH, hipofiz bezi tarafından üretilir ve tiroid bezini T4 (tiroksin) ve T3 (triyodotironin) gibi temel tiroit hormonlarını üretmeye teşvik eder. Tiroit disfonksiyonu, hem hipotiroidizm (yükselmiş TSH ve düşük T4/T3) hem de hipertiroidizm (düşük TSH ve yüksek T4/T3) dahil, fertiliteyi etkileyebilir. Tiroid bezinin işlev bozuklukları olan hipotiroidizm (tiroid hormonlarının yetersiz üretimi) ve hipertiroidizm (aşırı tiroid hormonu üretimi) luteinizan hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerini etkileyebilir ve infertiliteye yol açabilir. Hipotiroidizm, adet düzensizliklerine, anovülasyona, luteal faz defektine ve endometriumun kalitesizliğine neden olabilir. Hipertiroidizm de adet düzensizliklerine neden olabilir ve yumurtalık fonksiyonlarına zarar verebilir. Bazı durumlarda, otoimmün tiroid hastalığı (örneğin, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı) tiroid antikorlarının üreme sağlığına zarar verebileceği bir risk faktörü olabilir.

Tiroid bozuklukları ile infertilite arasındaki ilişkiye dair veriler oldukça kısıtlıdır ve özellikle belirli bir infertilite nedeniyle olan ilişki yeterince analiz edilmemiştir. Bir vaka-kontrol çalışması, tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoimmünitesinin (TAI), düşük fonksiyonel over rezervine sahip kadınlarda embriyo kalitesini olumsuz etkileyebileceğini bulmuştur (34). Çalışma, düşük fonksiyonel over rezervine sahip kadınlarda serum TSH ve anti-TPO antikorlarının düzeylerinin, bu özelliklere sahip olmayan kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu belirtmiştir (34). TAI'ye sahip kadınlar, over stimülasyonu sonrası hipotiroidizm riskini taşıdıkları için ART (yardımcı üreme teknikleri) uygulamalarında özellikle ilgi çekmektedir. Tiroid fonksiyon bozukluğu olmaksızın TAI'nin ART sonuçlarını olumsuz etkileyip etkilemediği hala tartışmalıdır. Levotiroksin (LT4) tedavisi gören TAI'li kadınlarda, ART öncesi serum TSH düzeyinin <2.5 mIU/L olması hedeflenmelidir (35). TSH düzeyi >4.0 mIU/L olan kadınlarda, dölleme oranları, embriyo kalitesi ve canlı doğum oranlarının düşebileceği ve LT4 tedavisi ile iyileştirilebileceği belirtilmiştir.(35) Ötiroid TAI'li kadınlara, serum TSH >2.5 mIU/L ise, LT4 sistematik olarak değil, duruma göre verilmelidir (35). Yukarıdaki nedenlerden dolayı, infertilite sorunu yaşayan çiftlerin kadınlarında tiroid bozukluklarının varlığı rutin olarak taranmalıdır. Tiroid fonksiyonunu değerlendirmek için TSH, serbest T4 (FT4) ve serbest T3 (FT3) tipik olarak ölçülür. Ötiroitlik, tiroit hormon seviyelerinin, TSH dahil, normal aralık içinde olduğu bir durumu ifade eder.

Tiroit disfonksiyonunun fertiliteyi olumsuz etkilediği bilinmesine rağmen, normal aralık içindeki (ötiroit) tiroit fonksiyonunda hafif değişikliklerin fertilite sonuçları üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, normal aralık içindeki TSH seviyelerindeki hafif değişikliklerin bile fertiliteyi ve IVF başarı oranlarını etkileyebileceğini öne sürmüştür. Normal aralığın üst sınırında veya hemen üzerindeki yükselmiş TSH seviyeleri, azalmış gebelik oranları ve artmış düşük oranları ile ilişkilendirilmiştir. Fertilite sonuçlarının önemli ölçüde etkilendiği TSH seviyeleri tam olarak kaç olduğu, farklı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir.

2.3. Erkeğe Ait İnfertilite Nedenleri

Erkek faktör infertilitesi, erkek partnerle ilgili faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan infertiliteyi ifade eder. Erkek faktör infertilitesi, infertilite vakalarının yaklaşık yarısında bulunur (36). Düşük sperm sayısı, zayıf sperm motilitesi, anormal sperm morfolojisi nedenleri ile ortaya çıkar (37). Erkek faktör infertilitesinin nedenleri arasında hormon dengesizlikleri, genetik faktörler, enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, spermatogenez bozuklukları, tıkanmış veya zarar görmüş vas deferens, cinsel fonksiyon bozuklukları, travma ve bazı ilaçların yan etkileri yer alabilir (37). Erkek faktör infertilitesinin teşhis araçları arasında semen analizi, hormon testleri ve genetik testler bulunur (38). Sperm analizi, spermin sayısını, hareketliliğini ve morfolojisini değerlendirir. Erkek faktör infertilitesinin yönetimi, yaşam tarzı değişiklikleri, etiyolojik tedaviler, deneysel tedaviler ve en iyi kanıtlar temelinde ve aşamalı bir yaklaşımla yardımcı üreme teknolojisi içerir (36).

2.4. Açıklanamayan infertilite

Açıklanamayan infertilite, her iki partnerin detaylı bir değerlendirmesinden sonra belirli bir neden belirlenemeyen durumlarda teşhis edilir. Açıklanamayan infertiliteye yol açabilecek bir dizi olası faktör vardır, ancak spesifik bir neden saptanamaz. Bu faktörler arasında hormonal dengesizlikler, düzensiz ovulasyon, spermin uterus içine girişinin zorlaşması, rahim içi ortamın embriyonun implantasyonu için uygun olmaması gibi etmenler bulunabilir. Açıklanamayan infertilite prevalansı %22 ile %28 arasında değişmektedir (39). Standart üreme sağlığı değerlendirmesi, ovulasyonun değerlendirilmesini, semen analizini ve tüp

geçirgenliğinin değerlendirilmesini içerir. Eğer üreme sağlığı değerlendirmesi normal bulunursa, bir teşhis olarak açıklanamayan infertilite konulur. Açıklanamayan infertilite yönetimi, kanıta dayalı bir yaklaşımla, yaşam tarzı değişikliklerini, etiyolojik tedavileri, deneysel tedavileri ve ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon (IUI), in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme tekniklerini içeren aşamalı bir yaklaşımı içerir (40).

2.5. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi

İnfertilite, kadın partnerin 35 yaş altında olduğu çiftlerde, korunmasız düzenli ilişkiden sonra bir yıl boyunca gebelik elde edememe olarak tanımlanır. Kadın partner 35 yaşın üstündeyse, değerlendirme başarısız denemelerden altı ay sonra başlayabilir. Bununla birlikte, infertiliteyi etkileyebilecek bilinen risk faktörleri veya tıbbi durumlar, düzensiz adet döngüleri, önceki pelvik enfeksiyonlar, endometriozis veya sperm sorunu gibi etkenleri içeren sağlık koşulları varsa, bazı sağlık hizmeti sağlayıcıları değerlendirme sürecini daha erken başlatabilir. Bir çift birden fazla düşük yaşamışsa, genellikle bir yıl beklemeden önce, iki veya daha fazla ardışık düşük sonrasında değerlendirmeye yönlendirilebilirler. Kadın faktör infertilite değerlendirmesi, bir kadının üreme sağlığının çeşitli yönlerinin kapsamlı bir değerlendirmesini içerir. İnfertiliteyi değerlendirmenin ilk adımı, detaylı bir tıbbi anamnez almaktır. Bu, adet döngüleri, önceki gebelikler, tıbbi durumlar, ameliyatlar ve yaşam tarzı faktörleri hakkındaki bilgileri içerir. Bir kadının tıbbi geçmişini anlamak, infertilite potansiyel nedenleri hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Hiperandrojenizm semptomları (örneğin, hirşutizm, akne) değerlendirilmelidir; çünkü kilo artışı ve aile öyküsündeki polikistik over sendrom (PKOS) gibi faktörler, insülin direncine yol açarak PKOS olasılığını artırabilir (41). Ani ve şiddetli hiperandrojenizm belirtileri ortaya çıkarsa, bu durum androjen üreten bir tümörü düşündürmelidir (41). Hipotalamik amenore, düşük vücut ağırlığı, psikolojik stres, aşırı egzersiz ve genetik yatkınlığın bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (41). Baş ağrısı öyküsü, oligo/amenore ile birlikte galaktore veya görme alanı bozukluğu gibi belirtiler, yüksek bir prolaktin seviyesine işaret edebilir ve bu durum hipofiz bezindeki bir patolojiyi gösterebilir (41). Disparoni, dismenore veya pelvik ağrı, endometriozisin bir göstergesi olabilir (41).

Fiziksel muayene, infertiliteyi etkileyebilecek fiziksel anormallikleri veya üreme sağlığını etkileyebilecek temel sağlık koşullarının belirtilerini tanımak için yapılır. PKOS veya obezite ile ilişkilendirilen hipogonadizm olasılığını değerlendirmek için VKİ (Vücut Kitle İndeksi) değerlendirilmelidir (41). Her iki partnerde de sekonder cinsel karakterlerin mevcudiyeti değerlendirilmelidir (41). Hiperandrojenizmin özellikleri, özellikle hirsutizmi (aşırı vücut tüyleri) içeren, modifiye Ferriman-Gallwey skoru ile değerlendirilmelidir (41). Kadınlarda pevik sağlık durumunu değerlendirme amaçlı pelvik muayene yapılmalıdır.

İnfertilite değerlendirmesi genellikle düzenli ovulasyonun kontrol edilmesini içerir. Bu, bazal vücut sıcaklığını takip etme, ovulasyon tahmin cihazları kullanma veya hormon seviyelerini (örneğin progesteron) ölçme gibi yöntemlerle yapılabilir. Hormon seviyeleri değerlendirilirken, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol ve tiroid hormonlarının ölçümleri gibi testler yapılır. Bu testler, infertiliteye katkıda bulunabilecek hormonal dengesizlikleri tanımaya yardımcı olabilir. Over rezerv testleri, anti-müllerian hormon (AMH) ve antral folikül sayımı (AFC) gibi, bir kadının kalan yumurta rezervi ve gebe kalma potansiyeli hakkında bilgi sağlar. Transvajinal ultrason, overleri, uterusu ve tüpleri yapısal anormallikler veya polikistik over sendromu (PKOS) veya rahim miyomları gibi durumlar açısından değerlendirmek için kullanılabilir. Histerosalpingografi (HSG), rahim boşluğunun şeklini değerlendirmek ve tüplerdeki tıkanıklıkları veya anormallikleri kontrol etmek için kullanılan özel bir röntgen prosedürüdür. Histeroskopi, rahim içindeki anormallikleri veya polipleri tespit etmeyi ve tedavi etmeyi mümkün kılar. Endometriozis veya diğer pelvik bozukluklar şüphesi durumunda, bu durumları görselleştirmek ve potansiyel olarak tedavi etmek için laparoskopi kullanılabilir. Servikal mukus ve spermin geçişine izin verme yeteneği değerlendirilir. Bu alandaki sorunlar, intrauterin inseminasyon (IUI) gibi tedavilerle ele alınabilir. Bazı durumlarda, infertiliteyi etkileyebilecek belirli genetik faktörleri tanımlamak için genetik testler önerilebilir. Değerlendirme tamamlandığında bir teşhis konulur ve infertiliteye yol açan özgül nedenlere uygun bir tedavi planı geliştirilebilir.

2.6. Yardımcı Üreme Teknikleri

Tüp bebek ve yardımcı üreme teknolojisi (ART), gebeliği elde etmek için vücut dışında yumurta, sperm veya embriyoların işlenmesini içeren tıbbi prosedürleri ifade eder. ART, in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmatik sperm enjeksiyonu (ICSI), ve gamet intrafallopian transfer (GIFT) gibi çeşitli prosedürleri içerir. Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS), yardımla üreme teknolojisinin olası bir komplikasyonudur ve bu sendrom, döngülerin küçük bir yüzdesinde meydana gelir. ART, bir yıl boyunca başarısız denemelerin ardından infertilite teşhisi konulan çiftler için endikedir. İnfertilite, erkek faktör infertilite, dişi faktör infertilite veya açıklanamayan infertilite gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir.

2.6.1. In Vitro Fertilizasyon (IVF)

IVF (in vitro fertilizasyon), vücut dışında bir yumurtanın sperm ile döllenmesini içeren bir tür yardımcı üreme tekniğidir. Oluşan embriyo daha sonra uterusa transfer edilir. Kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH), in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinin temel bir bileşenidir. KOH, yumurtalıkların çok sayıda folikül üretmesini teşvik etmek için fertilite ilaçlarının kullanılmasını içerir. Bu foliküller daha sonra laboratuvarda alınır ve döllenir. Zaman içinde IVF veya yardımcı üreme teknikleri, düşük, orta ve yüksek yanıtlı hastaların ihtiyaçlarını karşılamak için evrildi. İn vitro fertilizasyon (IVF) içinde başarı şansını optimize etmek için kullanılan birkaç protokol bulunmaktadır.

GnRH uzun agonist protokolü, bir önceki siklus gün 21'de 0.1 mg GnRH agonisti (örneğin, triptorelin) uygulaması ile başlar ve siklus gün 2'de günlük 150-225 uluslararası ünite (IU) gonadotropin uygulamasını içerir. Gonadotropin dozunun ayarlaması foliküler gelişime dayalıdır. GnRH agonisti ve gonadotropinin sürekli uygulanması, insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonuna başlanana kadar devam eder, bu da yaklaşık olarak GnRH agonist rejiminden sonra 14 gün veya foliküllerin 16 ila 18 milimetre (mm) boyutuna ulaştığı zamandır (42).

GnRH antagonist protokolünde, hastaların folikül boyutları izlendikten sonra siklus gün 2/3'te günlük 150-225 IU gonadotropin uygulamasına başlanır. Gonadotropin dozu foliküler yanıta bağlı olarak değişir. Yaklaşık olarak 6. günün sonunda veya folikül boyutu 14 mm veya daha fazla olduğunda, subkutan GnRH

antagonist (örneğin, cetrorelix) uygulanmasına başlanır. Her iki protokolde de hastaların transvajinal ultrasonografi (TVS) ve FSH, LH, östrojen ve progesteron seviyeleri gibi hormonal profillerin rutin olarak izlenir. HCG enjeksiyonunun 34-36 saat sonrasında matür oositler alınır (42).

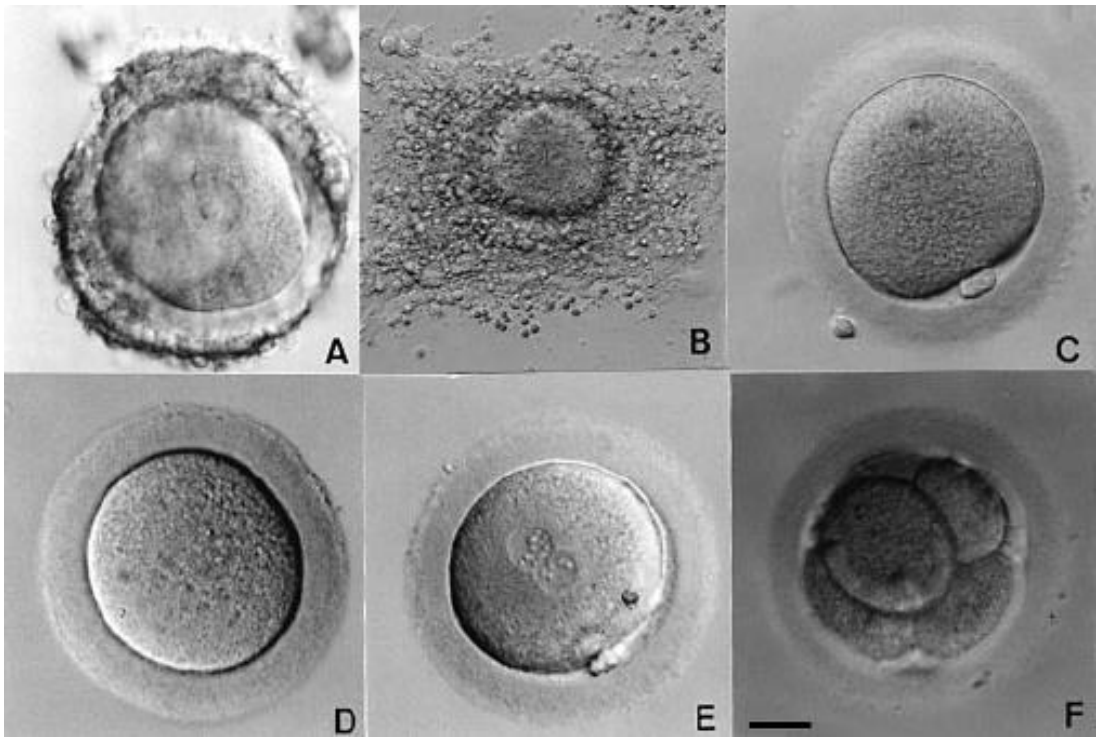
Minimal stimülasyon protokolü, klomifen sitrat (CC) ile birlikte insan menopozal gonadotropin (HMG) kullanır. Bu protokolde, CC'nin uygulanması 6. günde veya LH seviyesinin yükselmesine bağlı olarak daha önce gerçekleşebilir ve HCG uygulamasına kadar devam eder. Bu protokol, yumurtalık rezervi düşük hastalarda yaygın olarak kullanılır (42).

Kısa protokol, doğal menstrüel siklusu bastırmak için düşük dozda GnRH agonisti kullanımını içerir, ardından yumurtalıkların çok sayıda folikül üretmesi için gonadotropinlerin uygulanmasını içerir. Bu protokol, over rezervi normal olan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Genel olarak IVF protokolünün seçimi, yaş, over rezervi ve fertilite ilaçlarına verilen önceki yanıtlar gibi bireysel faktörlere bağlıdır (43).

OPU (Oosit Pick-Up), IVF'de overlerden oositlerin alınmasında kullanılan bir tekniktir. Bu prosedür, overlerdeki folikülleri aspire etmek ve oositleri almak için bir iğne kullanılmasını içerir. OPU, laparoskopi veya transvajinal ultrason rehberli aspire gibi farklı cerrahi teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir. OPU genellikle güvenli ve etkili bir prosedür olarak kabul edilse de olası bazı komplikasyonlar meydana gelebilir. OPU sırasında iğne yerleştirilmesinden kaynaklanan overde kanama meydana gelebilir. Bu, hastada ağrı ve rahatsızlık hissine neden olabilir. Cerrahi iğne yerleştirme noktasında skar oluşabilir. Overler ve uterus gibi diğer organlar arasında adezyonlar meydana gelebilir (44).

Oositlerin olgunluğu, kalitelerini ve başarılı döllendirme olasılığını belirlemede önemli bir faktördür. Yumurta toplama sırasında yumurtaların olgunluk düzeyi üç farklı aşamada incelenir. Germinal vezikül (GV) aşaması, oosit gelişiminin en erken aşamasıdır ve bu aşamadaki oositler olgun olarak kabul edilmezler. Metafaz 1 (M1) oositler ise henüz tam olarak olgunlaşmamıştır, mayoz II'nin metafaz I aşamasında duraklamıştır. Bazı durumlarda, M1 yumurtaları birkaç saatlik kültür sonrasında olgunlaşabilirler, ancak zaten olgun olan yumurtalardan kalite açısından o kadar yüksek olmayabilirler. M1 oositler, düşük sağkalım, fertilizasyon, klivaj ve

blastosist oluşma oranları sergilerler. ICSI sırasında, M1 oositlerin sitoplazması kolayca kırılmaya eğilimli olup genellikle hemen dejenere olurlar (45). M2 oosit, mayoz I'i tamamlamış ve mayoz II'nin metafaz aşamasında duraklamış olgunlaşmış bir oosit olarak kabul edilir. Bu evre, oositin sperm hücresi tarafından döllenmeye hazır olduğu aşamayı temsil eder. Sonuç olarak, M2 oositler, IVF için en arzulananlardır, ancak yumurtalık toplama sırasında M2 (metafaz 2) aşamasında olan yumurtaların sayısı sınırlıysa, in vitro olgunlaştırılmış M1 (metafaz 1) oositler normal embriyolar ve gebelik sonuçlarına yol açabilirler, bu nedenle M2 oositler elde edilemediğinde geçerli bir seçenek olabilirler. IVF döngülerinin başarısını belirleyen birçok faktör arasında, elde edilen M2 oositlerinin sayısı oldukça önemlidir. Ayrıca, M2 oositlerinin kalitesi de IVF sonuçlarını etkileyebilir (46).



Şekil 2.1. Germinal vezikül oositlerin in-vitro maturasyon, fertilizasyon ve klivaj aşamaları. (A) İnsan germinal vezikül oositi. Çevredeki kümülüs-korona hücreleri görülebilir. (B) Kümülüs hücre genişlemesi ve (C) in vitro kültürden sonra ikinci mayotik bölünmenin tamamlanması. (D) Metafaz 1'de duraklamış bir oosit. (E) Fertilize olmuş 2 pronükleer zigot. (F) İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonundan 42 saat sonra bölünmüş bir embriyo. Tüm resimler Hoffman kontrast optikleri altında çekilmiştir (47).

Aspirasyonla elde edilen oositler, embriyoloji laboratuvarına bir kültür ortamı içinde aktarıldıktan sonra, fertilizasyon in vitro olarak gerçekleşir (48). Bu aşamada, OPU işlemi ile elde edilen oositler spermatozoalar ile kültür ortamında karıştırılır (49). Fertilizasyon oranı, olgun oositlerin spermler tarafından başarılı bir şekilde döllenme yüzdesini ifade eder. Geleneksel IVF'de fertilizasyon oranı genellikle %60 ila %70 arasında bulunur (50). Fertilizasyonun ardından elde edilen embriyolar, ya 3 gün (klivaj aşaması) ya da 5 gün (blastosist aşaması) transfer için inkübe edilirler. Klivaj oranı döllenmiş yumurtaların iki veya daha fazla hücreye bölünme yüzdesini ifade eder. IVF'de klivaj oranı genellikle %90 ila %95 arasında bulunur (50). Blastosist aşaması transferi, döngü başına daha yüksek canlı doğumlar sağlar ve daha az embriyo sayısı ile elde edilir ve böylece daha düşük çoğul gebelik oranları sağlanır. Bununla birlikte, blastosist aşaması transferinin dezavantajı, kültürde 5. güne kadar hayatta kalmayan embriyoların kaybı nedeniyle transfer için daha az embriyonun mevcut olabilmesidir (51). Embriyolar, serviksten geçen bir katater ile transabdominal ultrason rehberliğinde uterusa transfer edilir. Embriyo(lar) uterus fundusundan 1 ila 2 cm uzağa yerleştirilir. Transferden sonra katater, kataterde embriyo kalmadığından ve tüm embriyoların başarıyla uterusa yerleştirildiğinden emin olmak için mikroskop altında kontrol edilir (51).

IVF için over stimülasyonu uygulanan hemen hemen tüm hastalarda luteal fazın eksik olduğu ileri sürülmüştür. ESHRE kılavuzlarında önerildiği gibi, günlük 50 mg intramüsküler progesteron, 25 mg subkutan progesteron ve 600 mg mikronize vajinal progesteron uygulaması eşit derecede etkili olabilir. Luteal faz desteğinin (LPS) zamanlaması ile ilgili olarak, progesteron takviyesi OPU gününün akşamı ile oosit alımından sonraki 3. gün arasındaki aralıkta başlatılmalıdır, oosit alımından önce progesterona başlanmaması tavsiye edilir. ESHRE, klinik uygulama için progesteron takviyesinin en azından gebelik testi gününe kadar sürdürülmesini önermiştir. Ancak, klinik uygulamada gebelik oluştuğu sürece progesteron takviyesini 8-10 haftaya kadar uzatma eğilimi bulunmaktadır (52).

2.6.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

ICSI (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu), IVF içinde kullanılan bir tekniktir ve bir yumurtayı tek bir sperm ile döllenmesini sağlamak amacıyla spermin doğrudan yumurtanın sitoplazmasına enjekte edilmesi işlemidir. ICSI, sperm kalitesi veya miktarı ile ilgili sorunların olduğu durumlarda kullanılır, bu sorunlar düşük sperm sayısı, düşük motilite veya anormal morfoloji gibi durumları içerebilir. Ayrıca, önceki IVF döngülerinin başarısız olduğu durumlarda da kullanılabilir. ICSI'nin başarı oranları, yaş, over rezervi ve sperm kalitesi gibi bireysel faktörlere bağlı olarak değişir. Genel olarak, ICSI'nin başarı oranları geleneksel IVF ile benzerdir (53). ICSI'nin riskleri, enjeksiyon işlemi sırasında oosit veya embriyoya zarar verme potansiyeli ile birlikte, genetik anormallikler veya doğum kusurlarına yol açma potansiyelini içerir. Bununla birlikte, bu riskler genellikle düşüktür. Genel olarak, ICSI, erkek faktör infertiliteyi aşmak ve başarılı bir gebelik şansını artırmak için IVF içinde kullanılan güvenli ve etkili bir tekniktir.

Spermin döllenme yeteneğini artırmak için yüksek protein konsantrasyonuna sahip bir ortamda yıkanır. Bu, spermin kapasitasyon sürecini destekler. Kapasitasyon, spermin döllenme yeteneğini kazanabilmesi için gerekli bir olgunlaşma sürecidir. Spermler enjekte edilmeden önce seminal plazmadan temizlenir ve polivinil polipirrolidon (PVPP) içerisine yerleştirilir. Bu, spermin yumurtaya zarar vermeden enjekte edilmesini sağlar. PVPP, spermin hareketini yavaşlatan bir madde olarak kullanılır. Bu, mikropipet ile spermin daha kolay yakalanabilmesini sağlar. OPU’dan 5 saat sonra her oosite bir sperm enjekte edilir. Sperm oosit ile etkileşime girdiğinde, kuyruğunun oosit etrafındaki glikoprotein matrisi olan zona pellucida'yı geçmesini engellemek için kuyruk kısmı kesilir (54).

2.6.3. Gamet Intrafallopian Transfer (GIFT) ve Zigot Intrafallopian Transfer (ZIFT)

Gamet İntrafallopian Transfer (GIFT), döllenmeyi sağlamak amacıyla gametlerin (sperm ve yumurtalar) fallop tüplerine transfer edildiği bir yardımcı üreme teknolojisi yöntemidir. GIFT prosedürü, oosit ve spermin toplanmasını içerir; bu gametler daha sonra karıştırılır ve laparoskopi kullanılarak fallop tüplerine transfer edilir. Fertilizasyon doğal olarak fallop tüplerinde gerçekleşir. Zigot İntrafallopian

Transfer (ZIFT) ise, gebeliği sağlamak amacıyla döllenmiş bir yumurtayı (zigotu) fallop tüplerine transfer etmeyi içeren bir yardımcı üreme teknolojisi yöntemidir. ZIFT prosedürü, yumurta ve sperm toplamanın ardından laboratuvarda zigotları oluşturmak için döllenmelerini içerir. Oluşturulan zigotlar daha sonra bir laparoskopi kullanılarak fallop tüplerine transfer edilir. GIFT ve ZIFT'nin başarı oranları, yaş, over rezervi ve sperm kalitesi gibi bireysel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber genel olarak, her ikisinin de başarı oranları IVF'nin başarı oranlarından daha düşüktür. GIFT ve ZIFT'nin riskleri arasında işlem sırasında fallop tüplerine zarar verme ve çoklu gebelik olasılığı yer alır. Ancak bu riskler genellikle düşüktür. GIFT VE ZIFT, başarı oranlarının düşük olması ve laparoskopik cerrahi gerekliliği nedeniyle IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi diğer yardımcı üreme tekniklerinden daha az yaygın bir şekilde kullanılır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma, 01 Ocak 2019 ile 30 Haziran 2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde tedavi görmüş hastalarda etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda, hasta kayıtları yardımı ile "retrospektif" olarak gerçekleştirildi. Tedavi sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hasta dosyalarından ve klinik veri tabanından elde edildi.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Çalışma evrenini 1 Ocak 2019 ile 30 Haziran 2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde açıklanamayan infertilite nedenli in vitro fertilizasyon uygulanmış 287 hasta oluşturmaktadır.

3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma retrospektif bir kohort çalışmasıdır.1 Ocak 2019 ile 31 Haziran 2023 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde açıklanamayan infertilite nedeni ile in vitro fertilizasyon uygulanmış hastaların demografik özellikleri (yaş, gebelik sorgusu, infertilite süresi) kaydedildi. Hastaların IVF için kliniğe başvurularında KOH protokolü başlanmadan önce rutin olarak yapılan menstrüel siklusun 2. ya da 3. gününde kanda bakılan hormon profili (TSH, FSH, E2, prolaktin, progesteron) verileri kaydedildi. Yaş, serum AMH, serum FSH ve vücut kitle indeksine göre belirlenen KOH için gonadotropinlerin başlangıç dozları not edildi. Over hiperstimülasyon izlemi sırasında ultrason bulgularına ve östradiol ölçümlerine göre ayarlanan gonadotropin dozlar kaydedildi.

OPU sonrası oluşan M2 oosit sayısı, ICSI işlemi sonrası fertilize olan oositler sayılarak fertilizasyon oranı kaydedildi. Fertilizasyon oranı belirlendikten bir gün sonra fertilize olan oositlerin mitoz hızına bakılarak embriyo sayısı ve oluşan embriyo sayısı oranlanarak hesaplanan klivaj oranı not edildi. IVF tedavisi bitiminde embriyo transferinden 14 gün sonra kan serumda hCG düzeyine bakıldı. 5 mIU/ml'den büyük olan değerler hCG pozitif olarak kabul edildi. Aralıklı USG takiplerinde intrauterin fetal kalp atımı izlenen hastalar ise klinik gebelik var olarak değerlendirildi.

Hastalar yüksek normal TSH düzeyi (TSH: 2,5–4,5 mIU/L) ve düşük normal TSH düzeyi (0,3–2,5 mIU/L) olarak gruplandırıldı. Bu iki grup arasında hastaların bazal hormon değerleri, kontrollü over hiperstimülasyonu sonuçları ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

3.4. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Çalışmada veri aracı olarak hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler ayıklanarak veri tabanına aktarılmış ve sonrasında ".sav" (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

IBM SPSS 26 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Araştırma parametreleri hakkında tanımlayıcı istatistikler verildi. Kategorik parametreler için sayı ve oran, sayısal parametreler için ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerden faydalanıldı. Sayısal parametrelerin normallik varsayımları, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal parametrelere parametrik analizler uygulanırken, normal dağılım göstermeyen sayısal parametrelere non-parametrik analizler uygulandı. Sayısal parametreler ile TSH grupları karşılaştırmasında, bağımsız örneklem T-testi ve Mann-Whitney-U test kullanıldı. Kategorik parametreler ile TSH grupları karşılaştırmasında, Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Hastalarda hCG pozitifliğine yönelik TSH ve AMH değişkenlerinde kesme değeri incelenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi

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

3.7. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.10.2023 tarih ve 23 nolu kararı ile onay alınmıştır.

Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi'ne çocuk istemi nedenli başvuran tanımlanmamış infertilite endikasyonuyla IVF tedavisi yapılan toplamda 287 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tubal faktör, azalmış over rezervi ve erkek faktör nedenli IVF tedavisi planlanan ve kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar Grup 1: düşük normal TSH düzeyi (0,3–2,5 mIU/L) ve Grup 2: yüksek normal TSH düzeyi (TSH: 2,5–4,5 mIU/L) olarak gruplandırılmıştır. Bu iki grup arasında hastaların demografik verileri, menstrüel siklusun 2. veya 3. gününde alınan kanda FSH, E_2, prolaktin, AMH değerleri, antral follikül sayıları, kontrollü over hiperstimülasyon süresi, kontrollü over hiperstimülasyonu sonuçları ve gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır. Grup 1'de yer alan hastaların 23'ünde (%11) kist var iken, Grup 2'de yer alan hastaların 16'sında (%20,8) kist vardır. Grup1'de 23 hastadan 10'undaki ve grup 2'deki 16 hastanın 7'sindeki kist türü endometrioma olarak tespit edilmiştir. Her iki grupta da benzer oranlarda en fazla antagonist protokol (%80 - %79) ve kısa protokol (%16 - %13) kontrollü over hiperstimülasyon protokolleri uygulanmıştır.

4.1. Sosyo-Demografik Bilgiler ve Bazal Hormon Değerleri

Hastaların yaş ortalamasının 31,41, BMI ortalamasının 26,29 ve infertilite süresi ortalamasının yaklaşık 5 yıl olduğu görülmektedir. Hastaların 221'i (%77)'i sigara kullanmazken, hastaların 279'unun (%97,2) alkol kullanmadığı görülmüştür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon değerleri

Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerleri	**Ortalama ± S.S**	**Min.- Maks.**
Yaş	31,41 ± 4,36	18 – 42
BMI	26,29 ± 5,72	16– 45,5
İnfertilite Süresi (Yıl)	5,08 ± 3,57	0,2 – 22
FSH (mIU/ml)	7,04± 2,77	1,98 – 31
LH (mIU/ml)	6,65 ± 30,14	1 – 19
E2 (pg/ml)	36,99 ± 16,51	5 – 155
Progesteron (ng/ml)	0,28 ± 0,33	0,02 – 5
PRL (ng/ml)	23,57 ± 11,76	0,30 – 72

Tablo 4.1. "Devam" Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon değerleri

AMH (ng/ml)		4,94 ± 3,66	0,33 – 23,12
Antral follikül sayısı		17,30 ± 13,00	1-54
		n	**%**
Sigara	Yok	221	77,0
	Var	66	23,0
Alkol	Yok	279	97,2
	Var	8	2,8

4.2. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu Verileri

Hastalara uygulanan kontrollü over hiperstimülasyonu verileri, ovulasyon tetikleme günü verileri, oosit toplama işlemi sonrası elde edilen oosit sayısı ve sonrasında takip edilen verilerin genel analiz sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. KOH başlangıç günü ortalamasının 2,74 ve başlangıç dozu ortalamasının 204,83 olduğu görülmektedir. Hastaların KOH toplam gün ortalaması 9,64, Ovulasyon tetikleme günü toplam gonadotropin dozu ortalaması 1972,56 olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri

KOH Verileri	**Ortalama ± S.S**	**Min. - Maks.**
Başlangıç Siklus Günü	2,74 ± 0,81	2 – 8
Başlangıç Gonadotropin Dozu	204,83 ± 48,60	100 – 350
KOH Toplam Gün	9,64 ± 1,67	6 – 22
Ovulasyon Tetikleme Günü Toplam Gonadotropin Dozu	1972,56 ± 566,77	800 – 3850
Ovulasyon Tetikleme Günü Verileri		
E2 (pg/ml)	2580,22 ± 1886,09	189 – 12951
LH (mIU/ml)	3,77 ± 3,09	0,30 – 20
Progesteron (ng/ml)	0,86 ± 0,67	0 – 5,20
Endometriyal Kalınlık (mm)	9,21 ± 1,67	4 – 16
11-14 mm Folikül Sayısı	5,66 ± 4,19	0 – 21
15-16 mm Folikül Sayısı	2,82 ± 2,39	0 – 12
17-19 mm Folikül Sayısı	3,25 ± 2,20	0 – 14
>20 mm Folikül Sayısı	1,08 ± 1,08	0 – 5

Tablo 4.2. "Devam" Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri

Embriyoloji Laboratuvar Verileri		
Toplam Gelen Oosit Sayısı	9,250 ± 5,73	1 – 36
MI Oosit Sayısı	1,48 ± 1,66	0 – 12
MII Oosit Sayısı	6,39 ± 5,25	0 – 50
GV Oosit Sayısı	0,88 ± 1,43	0 – 8
Fertilizasyon Yüzdesi	83,98 ± 27,69	0 – 100
Klivaj Oranı	93,43 ± 23,86	0 –100
Embriyo Transfer Günü		
3.Gün (n/%)	96	%57,1
5.Gün (n/%)	72	%42,9

4.3. Gebelik Sonuçları

Hastaların 168'ine (%58,5) embriyo transferi yapılmıştır. Hastaların 103'ünde (%61,3) gebelik vardır. Hastaların 12'sinde (%7,1) biyokimyasal gebelik, 52'sinde (%30,9) klinik gebelik, 1'inde (%0,7) dış gebelik ve 5'inde (%3,0) çoğul gebelik görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gebelik Sonuçları

Gebelik Sonuçları		**n**	**%**
hCG	Negatif	103	61,3
	Pozitif	65	38,7
Biyokimyasal Gebelik		12	7,1
Klinik Gebelik		52	30,9
Dış Gebelik		1	0,7
Çoğul Gebelik		5	3,0

4.4. Hastalara Ait Araştırma Parametreleri ile TSH Grupları Karşılaştırılması

Tanımlanmamış infertilite nedeni ile IVF tedavisi uygulanan 287 hastaya ait araştırma parametreleri ile TSH gruplarının karşılaştırılmasına yönelik analizler bu başlık altında ele alınmıştır. Hastaların TSH ortalaması 2,00 olduğu görülmüştür. TSH değerlerine göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların 210'u (%73,2) düşük normal TSH düzeyi (0,3–2,5 mIU/L) olan grup 1'de ve 77'si (%26,8) yüksek normal TSH düzeyi (TSH: 2,5–4,5 mIU/L) olan grup 2'de bulunmaktadır.

4.4.1. Sosyo-Demografik Bilgiler ve Bazal Hormon Değerleri ile TSH Grupları Karşılaştırılması

Hastaların sosyo-demografik özelliklerinin ve bazal hormon değerlerinin, TSH gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerleri ile TSH Grupları Karşılaştırması

Sosyo-Demografik Özellikler ve Bazal Hormon Değerleri		**Grup 1: TSH 0,3-2,49 mIU/L** (n=210)	**Grup 2: TSH 2,5-4,5 mIU/L** (n=77)	**p**
		Ortalama ± S.S	**Ortalama ± S.S**	
Yaş		31,70 ± 4,30	30,61 – 4,45	,060*
BMI		26,44 ± 5,86	25,86 – 5,34	,450*
İnfertilite Süresi		5,21 ± 3,73	4,72 – 3,06	,307*
FSH (mIU/ml)		7,06± 2,71	6,97 ± 2,96	,785*
Progesteron (ng/ml)		0,28 ± 0,37	0,26 ± 0,17	,653*
Prolaktin (ng/ml)		22,68 ± 10,74	25,96 ± 13,98	,065*
		Med (Min-Maks)	**Med (Min-Maks)**	
LH (mIU/ml)		6 (1,5-19)	6 (1-18)	,960****
E2 (pg/ml)		36 (5-155)	34 ± (5-76,8)	**,008****
AMH (ng/ml)		3,98 (0,33-23,12)	4,19 (0,59-20)	,449****
Antral Folikül Sayısı		13 (2-45)	14 (1-54)	,770****
		n (%)	**n (%)**	
Sigara	Yok	158 (75,2)	63 (81,8)	,241**
	Var	52 (24,8)	3 (18,2)	
Alkol	Yok	203 (96,7)	76 (98,7)	,687**
	Var	7 (3,3)	1 (1,3)	

*Bağımsız Örneklem T Testi; **Ki-Kare Testi; ***Fisher Exact Testi; ****Mann Whitney-U Testi

Grup 1'in yaş ortalamasının grup 2'ye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir, ancak bu farklılık istatistiksel bir farklılık oluşturmamıştır. Grup 1'in BMI ortalaması 26,44; grup 2'nin BMI ortalaması 25,86'dır ($p>0,05$). İnfertilite süreleri açısından da grup 1'de süre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel farklılığa ulaşmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Grup 1'in ortalama AMH değerinin grup 2'ye göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). FSH

ortalama değerinin de grup 1'de daha yüksek olduğu gözlenmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. (p>0,05).

4.4.2. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri ile TSH Grupları Karşılaştırması

Hastaların KOH toplam gün ve ovulasyon tetikleme günü toplam gonadotropin dozunun, embriyoloji laboratuvar verilerinin TSH gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri ile TSH Grupları Karşılaştırması

	Grup 1: TSH 0,3-2,49 mIU/L (n=210)	**Grup 2: TSH 2,5-4,5 mIU/L** (n=77)	**p**
KOH Verileri	**Med (Min-Maks)**	**Med (Min-Maks)**	
Başlangıç Siklus Günü	3 (2-8)	3 (2-4)	,356*
Başlangıç Gonadotropin Dozu	200 (100-350)	187,5 (125-350)	,170*
	Ortalama ± S.S	**Ortalama ± S.S**	
KOH Toplam Gün	9,61 ± 1,75	9,74 ± 1,46	,574**
Ovulasyon Tetikleme Günü Toplam Gonadotropin Dozu	1983,87 ± 557,84	1941,72 ± 593,08	,589**
Ovulasyon Tetikleme Günü Verileri			
LH	3,89 ± 3,05	3,47 ± 3,17	,362**
Progesteron	0,87 ± 0,73	0,84 ± 0,52	,726**
Endometriyal Kalınlık	9,29 ± 1,67	8,96 ± 1,66	,132**
>20 mm Folikül Sayısı	1,08 ± 1,08	1,08 ± 1,05	,949**
	Med (Min-Maks)	**Med (Min-Maks)**	
E2	2073 (189-10730)	2213 (675-12951)	,460*
11-14 mm Folikül Sayısı	5 (1-21)	5 (1-19)	,506*
15-16 mm Folikül Sayısı	2 (0-12)	3 (0-11)	,100*
17-19 mm Folikül Sayısı	3 (0-14)	3 (1-12)	,431*

Tablo 4.5. "Devam" Kontrollü Over Hiperstimülasyonu ve Embriyoloji Laboratuvar Verileri
ile TSH Grupları Karşılaştırması

Embriyoloji Laboratuvar verileri	**Ortalama ± S.S**	**Ortalama ± S.S**	
Toplam Gelen Oosit Sayısı	9,45 ± 5,82	8,69 ± 5,50	,413**
Fertilizasyon Yüzdesi	82,73 ± 29,01	87,41 ± 23,51	,208**
	Med (Min-Maks)	**Med (Min-Maks)**	
MI Oosit Sayısı	1 (0-12)	1 (0-7)	,939*
MII Oosit Sayısı	5 (0-50)	6 (0-36)	,814*
GV Oosit Sayısı	0,5 (0-8)	1 (0-2)	,306*
Klivaj Oranı	100 (0-100)	100 (0-100)	,867*
Embriyo Transfer Günü			
3.Gün (n/%)	72 (%57,1)	24 (%57,1)	,573***
5.Gün (n/%)	54 (%42,9)	18 (%42,9)	

* Mann Whitney-U Testi; **Bağımsız Örneklem T Testi; ***Ki-Kare Testi

Hastaların başlangıç gonadotropin dozu, KOH toplam gün ve ovulasyon tetikleme günü toplam gonadotropin dozunda, TSH gruplarına göre farklılık gözlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Hastaların ovulasyon tetikleme günü değerlerinde, TSH gruplarına göre farklılık gözlenmiştir ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p>0,05). Hastaların embriyoloji laboratuvar verilerinde, TSH gruplarına göre farklılık gözlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

4.4.3. Gebelik Sonuçları ile TSH Gruplarının Karşılaştırması

Hastaların gebelik sonuçlarının, TSH gruplarına göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gebelik Sonuçları ile TSH Grupları Karşılaştırması

Gebelik Bilgileri		**Grup 1: TSH 0,3-2,49 mIU/L** (n=126)	**Grup 2: TSH 2,5-4,5 mIU/L** (n=42)	**p**
		n (%)	**n (%)**	
hCG	Negatif	82 (65,1)	21 (50,0)	,082*
	Pozitif	44 (34,9)	21 (50,0)	
Biyokimyasal Gebelik Varlığı		7 (5,6)	5 (11,9)	-
Klinik Gebelik Varlığı		36 (28,5)	16 (38,1)	-
Dış Gebelik Varlığı		1 (0,8)	0 (0,0)	-
Çoğul Gebelik Varlığı		4 (3,1)	1 (2,3)	-

* Fisher Exact Testi

Hastaların gebelik sonuçları, TSH gruplarına göre farklılık gözlenmiştir ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

4.5. TSH ve AMH Değişkenlerinde Hcg Pozitifliği için Kesme Değer Belirleme

Embriyo transferi yapılan bireylerin TSH ve AMH değerinin, hCG pozitifliği tahmininde kesme değeri olup olmadığı ROC analizi ile incelendi ve analiz sonuçları Tablo 4.5'te verildi.

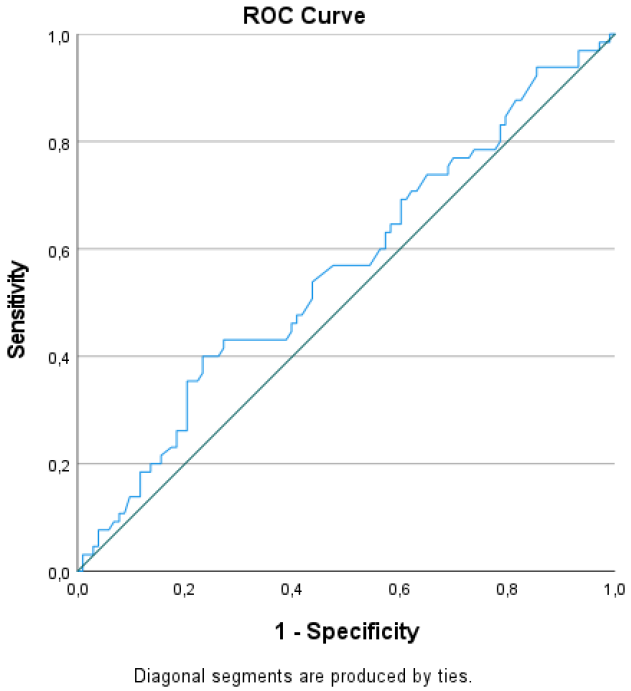
Tablo 4.7. hCG Pozitifliği için ROC Analizi Sonuçları

Değişkenler	**Eğri Altı Alan (AUC)**	**S.H.**	**p**	**Güven Aralığı (%95)**		**Kesme Değeri**
				En Düşük	**En Yüksek**	
TSH	,561	,046	0,184	,471	,651	-
AMH	,567	,046	0,151	,477	,657	-

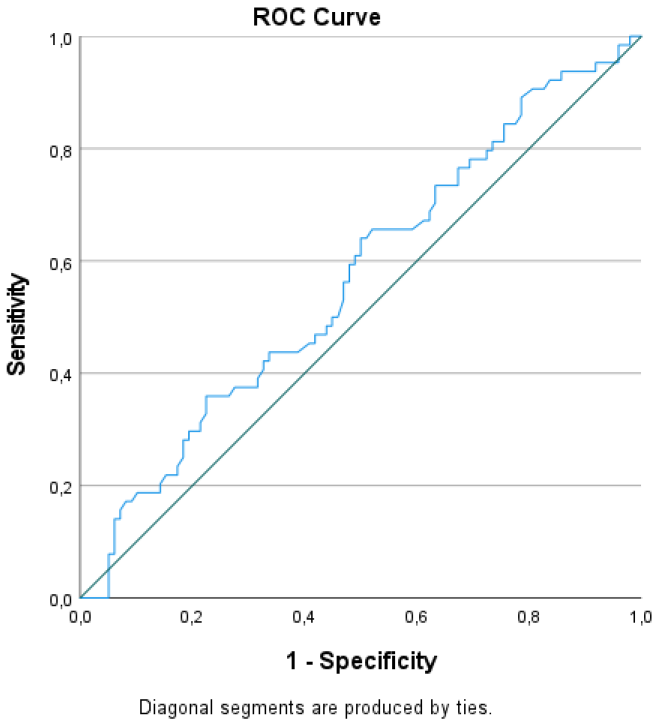
p>0,05

TSH değişkenine ait eğri altında kalan alan değerinin (0,561) istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Ayrıca AUC değeri 0.7'nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında idi. Bu sebeple kesme değeri hesaplanmadı. Şekil 1'de TSH değişkenine ait AUC grafiği verildi.

AMH değişkenine ait eğri altında kalan alan değerinin (0,567) istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Ayrıca AUC değeri 0.7'nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında idi. Bu sebeple kesme değeri hesaplanmadı. Şekil 2'de AMH değişkenine ait AUC grafiği verildi.



Şekil 4.1. hCG Pozitifiği için TSH ROC Eğrisi



Şekil 4.2. hCG Pozitifiği için AMH ROC Eğrisi

4.6. TSH ve AMH Değişkenlerinde Klinik Gebelik Varlığı için Kesme Değer Belirleme

Embriyo transferi yapılan bireylerin TSH ve AMH değerinin, klinik gebelik varlığı tahmininde kesme değeri olup olmadığı ROC analizi ile incelendi ve analiz sonuçları Tablo 4.6'da verildi.

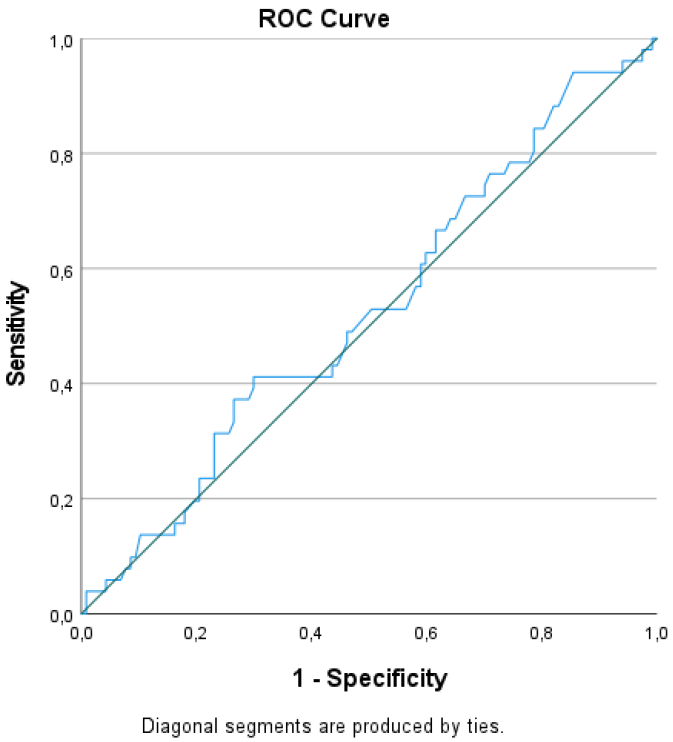
Tablo 4.8. Klinik Gebelik Varlığı için ROC Analizi Sonuçları

Değişkenler	Eğri Altı Alan (AUC)	S.H.	p	Güven Aralığı (%95)		Kesme Değeri
				En Düşük	En Yüksek	
TSH	,527	,048	0,573	,433	,622	-
AMH	,586	,048	0,082	,492	,679	-

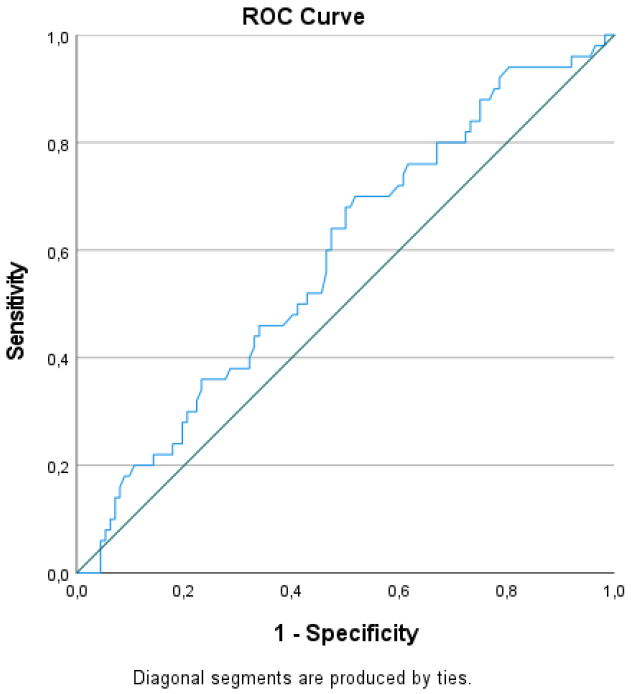
p>0,05

TSH değişkenine ait eğri altında kalan alan değerinin (0,527) istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Ayrıca AUC değeri 0.7'nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında idi. Bu sebeple kesme değeri hesaplanmadı. Şekil 3'te TSH değişkenine ait AUC grafiği verildi.

AMH değişkenine ait eğri altında kalan alan değerinin (0,586) istatiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Ayrıca AUC değeri 0.7'nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında idi. Bu sebeple kesme değeri hesaplanmadı. Şekil 4'te AMH değişkenine ait AUC grafiği verildi.



Şekil 4.3. Klinik Gebelik Varlığı için TSH ROC Eğrisi



Şekil 4.4. Klinik Gebelik Varlığı için AMH ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Tiroid fonksiyonunun doğurganlık oranlarını nasıl etkilediği ve eğer etkiliyorsa bunun hangi şekilde olduğu hala çözülememiştir. Bu çalışmada, tiroid fonksiyonunun bu soruya nasıl etki edebileceğini anlamaya çalıştık. Bu bağlamda, bu çalışmanın normal tiroid fonksiyon aralığındaki kadınlar üzerinde gerçekleştirildiğini belirtmek önemlidir. Bu, normal dışı tiroid fonksiyonu ile ilişkilendirilebilecek hiperprolaktinemi koşulların ikincil etkilerini dışlamak için yapılmıştır. Çalışmada bilinen tiroid hastalığı olan hastalar dışlanmadı, ancak çalışmanın amacı tedavi durumundan bağımsız olarak TSH kesme değerlerini araştırmaktır.

Bu çalışmada, açıklanamayan infertilite için IVF uygulanan ötiroid kadınlar arasında, TSH seviyeleri 2.5 mIU/ml'nin altında olanlar ile 2.5 ila 4.5 mIU/ml arasında olan kadınlar arasında gebelik sonuçlarında herhangi bir farklılık tespit edilememiştir.

Son on yılda, subklinik hipotiroidizmi tanımlamak için önerilen üst TSH eşik değerleri önemli ölçüde değişmiştir. 2012'de, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Tiroid Derneği (ATA), gebelik döneminde subklinik hipotiroidizmi tanımlamak için TSH normal üst limitini, popülasyon tabanlı referans aralıkları olmaksızın, birinci trimesterde 2.5 mIU/L, ikinci trimesterde 3 mIU/L ve üçüncü trimesterde 3.5 mIU/L olarak düşürmeyi önermiştir (56). Ayrıca, ilk trimesterde olan veya gebe kalmayı planlayan ötiroid kadınlar için, laboratuvarın referans aralığına göre TSH değerleri 2.5 mIU/L ile normal üst sınır arasındaysa tedavinin düşünülmesi önerilmektedir (56). Bu ifadeler, fizyolojik olarak hCG'nin TSH reseptörü ile çapraz reaksiyona girerek TSH seviyelerinde düşüşe neden olduğu anlayışını yansıtmaktadır. Ancak, 2.5 mIU/L'lik bir TSH kesme değeri kullanıldığında, tiroid hormonu replasmanının subklinik hipotiroidizmde gebelik sonuçlarını iyileştiremediğini gösteren sonraki çalışmalar bulunmaktadır. 2015'te, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi'nin kılavuzları, bilimsel kanıtların, 2.5 ile 4 mIU/L arasındaki TSH seviyelerini olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirmek için yetersiz olduğunu belirtmiştir (57). Bunun yerine, levotiroksin tedavisinin gebelik sonuçları üzerindeki faydalı etkileri, tedaviyi başlatmak için 4 mIU/L'lik bir üst TSH limiti kullanıldığında daha belirgin olmuştur (58). Sonuç olarak, 2017 ATA kılavuzları, subklinik hipotiroidizmi tanımlarken 4.0 mIU/L'nin kesme seviyesi olarak

kullanılmasını önermiş ve TSH için üst referans limitini gözden geçirmiştir (59). Bu çalışmanın sonuçları, ötiroid ve açıklanamayan infertilite nedenli IVF tedavisi uygulanan hastalarda 4.5 mIU/L'nin altındaki yüksek normal ve düşük normal TSH seviyeleri arasında fertilite oranlarında farklılık tespit edilememesi nedeniyle bu bulguları desteklemektedir.

Son zamanlarda, TSH'nin üst eşik değerini 4–4.99 aralığına sınırlayan çalışmalar, IUI uygulanan hastaların gebelik oranlarında, TSH seviyeleri 2.5 mIU/ml'nin altında veya üstünde olanlar arasında anlamlı bir fark bulamamıştır (60)(61). Turgay ve arkadaşlarının, anti-TPO negatif, açıklanamayan infertiliteye sahip 156 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, TSH seviyeleri 2.5 mIU/L'nin altında olanlar ile 2.5 ile 4 mIU/L arasında olanlar arasında IUI sonuçlarında herhangi bir fark bulunmamıştır (7). Benzer şekilde, Karmon ve arkadaşları, yüksek normal aralıktaki (2.5–4.99 mIU/ml) prekonsepsiyonel TSH seviyelerinin, erkek faktör infertilite, azalmış over rezervi, anovulasyon ve açıklanamayan infertilite dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle IUI tedavisi gören infertil hastalarda klinik gebelik oranları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (62). Repelaer van Driel-Delprat ve arkadaşları, en fazla altı IUI döngüsüne tabi tutulan ötiroid kadınların heterojen bir grup üzerinde yaptıkları çalışmada, TSH seviyeleri 2.35 ile 4.5 mIU/L arasında olanlar ile 2.35 mIU/L'nin altında olanlar arasında canlı doğum, klinik ve devam eden gebelik veya gebelik kaybı oranında fark bulamamışlardır (63).

Bu çalışmanın güçlü yanları arasında IVF tedavisi alan kadınların benzersiz bir popülasyonu bulunması sayılabilir; bu durum, prekonsepsiyonel TSH seviyelerinin tek tip bir değerlendirmesine olanak tanımıştır. Merkezimizde tüm hastalar rutin olarak tedavi almadan önce TSH ölçümüne tabi tutulmakta ve tüm sonuçlar titizlikle kaydedilmektedir, bu da maruziyet durumu ve farklı takip süreleriyle ilgili seçim yanlılığını engellemektedir. Ayrıca, merkezimizdeki döngü protokolleri sıkı bir şekilde uygulandığından, grup içindeki uygulayıcılar arasındaki reçete edilen tedavilerin değişkenliğinin büyük ölçüde ortadan kaldırıldığına dikkat çekilebilir.

Ancak, IVF tedavisi gören infertil kadınların özel bir popülasyon olması bazı sınırlamaları da beraberinde getiriyor. İlk olarak, bu bulguların fertilite sorunu olmayan kadınlara genellenemez oluşudur. İkinci olarak, sonuçlar döngü parametreleri, hCG pozitifliği ve klinik gebelik gibi alanlarla sınırlıdır. Ek olarak

çalışmada kullanılan veriler genellikle belirli demografik özelliklere sahip bir popülasyondan elde edilmiştir. Irk, yaşanılan coğrafik bölge ve genetik polimorfizm gibi faktörlerin IVF yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, laboratuvar parametrelerinin ölçüm yöntemi, saklama koşulları, ölçüm cihazları ve kitlerindeki farklılıklar, çalışmalar arasında çeşitlilik yaratabilir. Bu sebeplerden dolayı, her infertilite kliniğinin prediksiyon açısından kendi verilerini kullanmasının en doğru yaklaşım olduğuna inanmaktayız. Tüm bu bilgilerle ve çalışmanın genel prensiplerinde farklı demografik özelliklere ve farklı klinik durumlara sahip daha geniş bir katılımcı grubunu içererek daha kapsamlı daha geniş örneklem gruplarında daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Bu şekilde, elde edilen sonuçlar daha genelgeçerli olabilir ve tedavi kararlarına daha geniş bir perspektiften yaklaşılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İn vitro fertilizasyon (IVF) öncesi tiroid fonksiyonunun, özellikle de Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) seviyesinin kontrol edilmesi birkaç önemli nedenden dolayı hayati öneme sahiptir. Tiroid bozuklukları, özellikle hipotiroidizm (az çalışan tiroid), fertiliteyi etkileyebilir. Yüksek veya düşük TSH seviyeleri, ovulasyonu etkileyebilir, adet döngüsünü bozabilir ve yumurtaların yumurtalıklardan salınımını engelleyebilir, böylelikle fertiliteyi etkileyebilir. Araştırmalar, özellikle IVF tedavisi öncesi ve sırasında optimal tiroid hormon seviyelerinin korunmasının başarılı bir gebelik ve sağlıklı bir gebelik şansını artırabileceğini göstermektedir. Tiroid fonksiyonundaki dengesizlikler, IVF işlemlerinin başarı oranlarını etkileyebilir. Genel olarak, çalışmalar TSH seviyeleri için hedef aralıklar önerse de IVF başarısı için evrensel olarak kabul edilmiş belirli bir TSH seviyesi bulunmamaktadır. Sağlık sağlayıcılar genellikle normal aralıkta veya mevcut araştırmalar ve klinik deneyimlere dayanarak daha iyi sonuçlar gösteren seviyelerde bir TSH seviyesini hedefler.

Araştırmada, açıklanamayan infertiliteye sahip olan ve IVF uygulanan kadınlar arasında, TSH seviyeleri 2.5 mIU/ml'nin altında olanlar ile 2.5 ila 4.5 mIU/ml arasında olan kadınlar arasında gebelik sonuçlarında herhangi bir farklılık belirlenmemiştir. Sonuçlarımız önceki çalışmalarla uyumludur. Özellikle, 0.3 mIU/L ile 4.5 mIU/L aralığındaki TSH seviyelerine sahip hastaların tedavi edilmemesini öneriyoruz. Özetle, ötiroid kadınlarda IVF başarısını garanti eden belirli bir TSH seviyesi olmasa da başarılı bir gebelik için optimal koşulları sağlamak adına TSH seviyeleri ve diğer tiroid fonksiyon parametrelerinin düzenli olarak takip edilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Biochemistry of infertility - PubMed [İnternet]. [a.yer 15 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446954/
2. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. Aralık 2018;62:2-10.
3. Taylor HS, Pal L, Seli E. Female Infertility. İçinde: Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9. bs Wolters Kluwer; 2020.
4. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. Ginekol Pol. 2016;87(12):820-3.
5. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, vd. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. Gynecological Endocrinology. 2007;23(5):279-83.
6. Karakis LS, Kiyak H, Okmen B, Ozdemir C, Turkgeldi E. Impact of preconceptional serum thyroid stimulating hormone values ranging between 2.5 and 4.5 mIU/L on live birth rates following ovulation induction and intrauterine insemination treatment for unexplained infertility. BMC Womens Health. 19 Nisan 2021;21:162.
7. Turgay B, Şükür YE, Ulubaşoğlu H, Sönmezer M, Berker B, Atabekoğlu C, vd. The association of thyroid stimulating hormone levels and intrauterine insemination outcomes of euthyroid unexplained subfertile couples. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 01 Eylül 2019;240:99-102.
8. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 06 Temmuz 2021;326(1):65-76.
9. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol. Haziran 2018;15(6):369-84.

10. Kokoreva KD, Chugunov IS, Bezlepkina OB. [Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism]. Probl Endokrinol (Mosk). 06 Ağustos 2021;67(4):46-56.

11. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, vd. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. Eylül 2015;11(9):547-64.

12. Patel SB, Yada SK. Adult Onset Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism- a Cause of Secondary Amenorrhea. J Endocr Soc. 03 Mayıs 2021;5(Suppl 1):A777.

13. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. Mayıs 2018;14(5):270-84.

14. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, vd. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334-52.

15. Diagnosis and Management of Hyperprolactinemia | Semantic Scholar [İnternet]. [a.yer 22 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/Diagnosis-and-Management-of-Hyperprolactinemia-So-Marchetto/b11efb8926159afd4aa56be1b9ee02e021118819

16. Elbareg AM. Ovulation Induction in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) & Hyperprolactinemia (HPRL): Efficacy of Letrozole (LE) Combined with Cabergoline (CE) in Comparison to (LE) Alone. JGWH [İnternet]. 11 Mayıs 2021 [a.yer 22 Eylül 2023];21(4). Erişim adresi: https://juniperpublishers.com/jgwh/JGWH.MS.ID.556066.php

17. Dehghan E, Namiranian N, Ghadiri-Anari A, Kazem Razavi Ratki S, Azizi R. Evaluation of hyperprolactinemia risk factors in infertile women referred to Yazd Infertility Center: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed. 12 Ocak 2022;19(12):1085-90.

18. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. Endocrinol Metab Clin North Am. Aralık 2011;40(4):837-46.

19. Seeley T, Ashton S. Premature ovarian failure: a practical approach. British Menopause Society Journal. 01 Eylül 2000;6(3):107-9.

20. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Kefeli M. Salpingitis isthmica nodosa and recurrent ectopic pregnancy. J Obstet Gynaecol. Şubat 2015;35(2):217-8.

21. Gu P, Yang X, Zhao X, Xu D. The value of transvaginal 4-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography in predicting the necessity of assisted reproductive technology for women with tubal factor infertility. Quant Imaging Med Surg. Ağustos 2021;11(8):3698-714.

22. Rezaei Z, Taghdisi S. A Comparison of Fertility Rates in Women Undergoing IVF with a Tubal Factor with Surgery, Tubal Factor Infertility Without Surgery, and Unexplained Infertility [Internet]. 2020 [a.yer 10 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/A-Comparison-of-Fertility-Rates-in-Women-Undergoing-Rezaei-Taghdisi/37b25e8bc43baadcd5052dff17a805f855b03ee3

23. Ribic-Pucelj M, Tomazevic T, Vogler A, Meden-Vrtovec H. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. J Assist Reprod Genet. Ekim 1995;12(9):594-8.

24. Reproductive Outcome in Women with different Types of Congenital Uterine Anomalies | Semantic Scholar [İnternet]. [a.yer 10 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/Reproductive-Outcome-in-Women-with-different-Types-B.Parvin/1d488c0f8368e6ec294be88e0e52d62d3c4a52eb

25. Prevalence of Congenital Uterine Anomalies and Tubal Blockage in Infertile Omani Women: A Retrospective Study - PMC [İnternet]. [a.yer 10 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9975909/

26. [PDF] Uterine Anomalies in Infertility - An Evaluation by Diagnostic Hysterolaparoscopy | Semantic Scholar [İnternet]. [a.yer 10 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/Uterine-Anomalies-in-

Infertility-An-Evaluation-by-Pande-Padhan/1728ae68fa843f5bb8cfce953038a9bca1e17f2d

27. 7378 Correction of Uterine Anomalies and Its Effect on Infertility and Recurrent Miscarriages in a Study Including 10000 Patients over 6 Years | Semantic Scholar [İnternet]. [a.yer 10 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/7378-Correction-of-Uterine-Anomalies-and-Its-Effect-Mounir/bd0f3bbe9c91200780eb24af5519d949badcd53b

28. Phaliwong P. The Effect of Myoma Uteri on Infertility. Smj. 07 Ağustos 2020;72(5):443-50.

29. Kodaman PH. Hysteroscopic polypectomy for women undergoing IVF treatment: when is it necessary? Curr Opin Obstet Gynecol. Haziran 2016;28(3):184-90.

30. Research on Mechanism of Infertility in Endometriosis. | Semantic Scholar [İnternet]. [a.yer 15 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/Research-on-Mechanism-of-Infertility-in-Practical/2ad2263d68a3a969f98fac2cae3e7a545ba212b6

31. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. Semin Reprod Med. Kasım 2015;33(6):422-8.

32. Ashrafi M, Arabipoor A, Hemat M, Salman-Yazdi R. The impact of the localisation of endometriosis lesions on ovarian reserve and assisted reproduction techniques outcomes. J Obstet Gynaecol. Ocak 2019;39(1):91-7.

33. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojacono A, Zatti S, Andreoli L, vd. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Aralık 2019;33(6):101369.

34. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. Front Endocrinol (Lausanne). 26 Mayıs 2022;13:768363.

35. Poppe K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! Eur J Endocrinol. Nisan 2021;184(4):R123-35.

36. Ferlin A, Calogero AE, Krausz C, Lombardo F, Paoli D, Rago R, vd. Management of male factor infertility: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) : Endorsing Organization: Italian Society of Embryology, Reproduction, and Research (SIERR). J Endocrinol Invest. Mayıs 2022;45(5):1085-113.

37. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. J Hum Reprod Sci. 2015;8(4):191-6.

38. Witherspoon L, Flannigan R. Male factor infertility: Initial workup and diagnosis in primary care. Can Fam Physician. Nisan 2021;67(4):248-54.

39. Kan Ö, Alkilic A, Yüce T, Berker B. Management of Unexplained Infertility. Archives Medical Review Journal [İnternet]. 2014 [a.yer 15 Ekim 2023]; Erişim adresi: https://www.semanticscholar.org/paper/Management-of-Unexplained-Infertility-Kan-Alkilic/587e7e961c3385376c132aed1a8b9342bfc1b114

40. Zayed F, Abu-Heija A. The management of unexplained infertility. Obstet Gynecol Surv. Şubat 1999;54(2):121-30.

41. Thurston L, Abbara A, Dhillo WS. Investigation and management of subfertility. J Clin Pathol. Eylül 2019;72(9):579-87.

42. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. Ann Transl Med. Haziran 2015;3(10):137.

43. Cao X, Chang H yang, Xu J yan, Zheng Y, Xiang Y gai, Xiao B, vd. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 29 Şubat 2020;18:16.

44. Bhandari H, Agrawal R, Weissman A, Shoham G, Leong M, Shoham Z. Minimizing the Risk of Infection and Bleeding at Trans-Vaginal Ultrasound-

Guided Ovum Pick-up: Results of a Prospective Web-Based World-Wide Survey. J Obstet Gynaecol India. Aralık 2015;65(6):389-95.

45. Nicholas C, Darmon S, Patrizio P, Albertini DF, Barad DH, Gleicher N. Changing clinical significance of oocyte maturity grades with advancing female age advances precision medicine in IVF. iScience. 11 Temmuz 2023;26(8):107308.

46. Malathi A, Balakrishnan S, B. S. L. Correlation between estradiol levels on day of HCG trigger and the number of mature follicles, number of oocytes retrieved, and the number of mature oocytes (M2) after oocyte aspiration in ICSI cycles. Middle East Fertil Soc J. Aralık 2021;26(1):34.

47. Goud P, Goud A, Qian C, Laverge H, Elst J, De Sutter P, vd. In-vitro maturation of human germinal vesicle stage oocytes: Role of cumulus cells and epidermal growth factor in the culture medium. Human reproduction (Oxford, England). 01 Haziran 1998;13:1638-44.

48. X S, H L, W G, Y X, H G, J Z, vd. The ovulation trigger-OPU time interval of different ovarian protocols in ART: a retrospective study. Archives of gynecology and obstetrics [Internet]. Ağustos 2020 [a.yer 16 Ekim 2023];302(2). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495015/

49. Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 16 Ekim 2023]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/

50. Bergh C, Broden H, Lundin K, Hamberger L. Comparison of fertilization, cleavage and pregnancy rates of oocytes from large and small follicles. Hum Reprod. Temmuz 1998;13(7):1912-5.

51. D G, C F, Am QR, Cr AS, D B. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 30 Haziran 2016 [a.yer 16 Ekim 2023];(6). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27357126/

52. F DG, H M, A R, H T, M DV, C B. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices. Frontiers in endocrinology [Internet]. 18 Ağustos 2020 [a.yer 16 Ekim 2023];11. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013681/

53. Tian T, Chen L, Yang R, Long X, Li Q, Hao Y, vd. Prediction of Fertilization Disorders in the In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Retrospective Study of 106,728 Treatment Cycles. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 2022 [a.yer 16 Ekim 2023];13. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9065263/

54. Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. Içinde: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [a.yer 16 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/

55. Forman EJ, Lobo RA. 41 - In vitro fertilization. İçinde: Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA, Lobo RA, editörler. Comprehensive Gynecology (Eighth Edition) [İnternet]. St. Louis (MO): Elsevier; 2022 [a.yer 16 Ekim 2023]. s. 861-872.e2. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323653992000504

56. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, vd. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice. 01 Kasım 2012;18(6):988-1028.

57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil Steril. Eylül 2015;104(3):545-53.

58. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, vd. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ. 25 Ocak 2017;356:i6865.

59. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, vd. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and

Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. Mart 2017;27(3):315-89.

60. Pekcan MK, Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz N. Impact of subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity on clinical pregnancy rate after intrauterine insemination in euthyroid women. Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida. 2019;23(2):137-42.

61. Tuncay G, Karaer A, Inci Coşkun E, Baloğlu D, Tecellioğlu AN. The impact of thyroid-stimulating hormone levels in euthyroid women on intrauterine insemination outcome. BMC Women's Health. 2018;18(1).

62. Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I. Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. Fertil Steril. Ocak 2015;103(1):258-263.e1.

63. Repelaer van Driel- Delprat CC, van Dam EWCM, van de Ven PM, Homsma S, van der Kooij L, Vis E, vd. Live birth rate after intrauterine insemination is not different between women with lower quartile versus higher quartile normal range thyroid stimulating hormone levels. Hum Reprod Open. 23 Şubat 2019;2019(1):hoz002.