

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

IVF SİKLUSLARINDAKİ OVER YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE
OVER REZERV TESTLERİNİN YERİ

Dr. Oytun TÜRKKAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

IVF SİKLUSLARINDAKİ OVER YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE
OVER REZERV TESTLERİNİN YERİ

Dr. Oytun TÜRKKAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Oytun Türkkan'a ait 'IVF sikluslarındaki over yanıtının değerlendirilmesinde over rezerv testlerinin yeri' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Nadi Keskin

Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. İ. ÖZKAN ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, Doç. Dr. Vehbi Yavuz TOKGÖZ'e, Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Prof. Dr. Nadi KESKİN'e teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım. Ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Hülya Özen'e teşekkür ederim.

ÖZET

Türkkan, O. IVF sikluslarındaki over yanıtının değerlendirilmesinde over rezerv testlerinin yeri. ESOĞÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. IVF sikluslarında elde edilecek oosit sayısı, tedavinin başarısı için en önemli klinik ölçülerden biridir. Over rezerv testleri, ovaryen folikül havuzunun büyüklüğünün ve kalitesinin biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümlerini içermektedir. Biyokimyasal testler folikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E₂), antimülleryan hormon (AMH) gibi ölçümleri içermektedir. Over rezervinin ultrasonografik ölçümleri, antral folikül sayısı ve over hacmini içermektedir. Bu testlerden yola çıkılarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde IVF tedavisi görmüş 793 infertil çift, OPU işlemi ile elde edilen oosit sayısı (over yanıtı) açısından incelendi. Analizler sonucu over yanıtına etki eden ve ayırimsama gücü en yüksek olan kombinasyon lojistik regresyon analizi kullanılarak formülize dahil edildi. Günlük pratikte kolayca uygulanabilecek bu formül OYS (Over yanıt skoru) olarak isimlendirildi. Bu formüle göre veriler girildikten sonra elde edilen skor, IVF tedavisi sonucu grafikte karşılık gelen normal over yanıtı için olasılık tahmin değerini (OPU ile dört ve üzerinde oosit elde etme olasılığı) vermektedir. Bu formül ile elde edilen normal over yanıtını elde etme olasılığı sayesinde, infertil çiftlere tedavi öncesi yol gösterebilecek somut veriler ortaya kondu. Bu sayede çiftlerin tedavi maliyetlerini ve tedavinin başarılı olma şansını tekrar gözden geçirebilmesi, hekim ile hasta ilişkisinin sağlam temeller üzerine kurulması amaçlandı. Çalışmada kullanılan veriler çoğunlukla belirli demografik özellikteki popülasyondan elde edildi. Irk, etnisite, yaşanan coğrafik bölge, genetik polimorfizm gibi özelliklerin IVF yanıtında değişiklikler oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca laboratuvar parametrelerinin ölçüm yöntemi, saklama koşulları, ölçüm cihaz ve kitlerindeki değişiklikler dolayısıyla çalışmalar arasında farklar görülebilir. Bu nedenle her infertilite kliniğinin prediksyon açısından kendi verilerini kullanmasının en doğru yaklaşım olduğuna inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: İn vitro fertilizasyon, infertilite, over rezerv testleri, azalmış over rezervi, düşük ovaryen yanıt

ABSTRACT

Turkkan, O. The role of ovarian reserve tests in assessment of ovarian response in IVF cycles. ESOGU Medical school, Department of Obstetrics and Gynecology Medical Specialty Thesis, Eskisehir, 2021. One of the most important clinical predictors of success is “retrieved oocyte number” in IVF cycles. Ovarian reserve tests include biochemical and ultrasonographic measurements and quality of the ovarian follicle. Biochemical tests include measurements such as follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂), antimullerian hormone (AMH). Ultrasonographic measurements of ovarian reserve include the number of antral follicles and ovarian volume. Based on these tests, 793 infertile couples who underwent IVF treatment in Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Reproductive Health Center were examined in terms of ovarian response. The combination affecting the ovarian response and having the highest discrimination power was formulated using logistic regression analysis. This formula, which can be easily applied in daily practice, was named as ORS (Ovarian response score). This score obtained after entering the data according to this formula gives the probability of predicted value (probability of retrieving four or more oocytes with oocyte pick-up) for the corresponding normal ovarian response in the graph as a result of IVF treatment. Through the probability of assessing a normal ovarian response obtained with this formula, concrete data have been presented that can guide infertile couples before treatment. In this way, it was aimed to enable couples to review the treatment cost and the chances of IVF success, and to establish relationship between physician and patient on a solid basis. The data used in this study were mostly obtained from the population with specific characteristics. Traits such as race, ethnicity, geographic region and genetic polymorphism are thought to cause changes in IVF response. In addition, differences may occur between studies due to the measurement method of laboratory parameters, storage conditions, changes in measurement devices and kits. For this reason, we believe that each infertility clinic should use its own data in terms of prediction.

Key words: InVitro fertilization, infertility, ovarian reserve tests, diminished ovarian reserve, poor ovarian response

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTIMA DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.TANIM	3
2.2.KADIN İNFERTİLİTE NEDENLERİ	5
2.2.1.Ovülasyon Bozuklukları	5
2.2.2.Endometriosis	7
2.2.3.Pelvik ve Tubal Adezyonlar	9
2.2.4.Genetik Sebepler	9
2.3.KADIN İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	10
2.3.1.Anamnez ve Fizik Muayene	10
2.3.2.Ovülatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi	11
2.3.3.Over Rezervinin Değerlendirilmesi	12
2.4.AZALMIŞ OVER REZERVİ	14
2.5.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ	17
2.5.1.İntrauterin İnseminasyon	18
2.5.2.İnvitro Fertilizasyon	18
2.5.3.İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu	21
2.5.4.Gamet İntrafallopian Transfer ve Zigot İntrafallopian Transfer	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23

3.1.ARAŞTIRMA YERİ VE ZAMANI	23
3.2.ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	23
3.3.ARAŞTIRMA TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ	23
3.4.VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI	24
3.5.VERİLERİN ANALİZİ	24
3.6.ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ	24
3.7.ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	25
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
AFC	Antral folikül sayısı
AMH	Antimüllerian Hormon
aPL	Antifosfolipid
ART	Yardımcı Üreme Teknikleri
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AUC	Eğri Altındaki Alan
BMI	Vücut Kitle Endeksi
cm	Santimetre
E ₂	Östrojen
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FSH	Folikül Stimülan Hormon
g	Gram
GIFT	Gametın Fallop Tüpü İçine Transferi
GnRH	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
hMG	İnsan Menopozal Gonadotropini
HSG	Histerosalpingografi
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IU	İnternasyonal Ünite
IVF	InVitro Fertilizasyon
KOH	Kontrollü Over Hiperstimülasyonu
L	Litre
LH	Lüteinizan Hormon
MESA	Mikrocerrahi ile Epididimisten Sperm Aspirasyonu
mg	Miligram

mIU	Mili-internasyonal Ünite
mL	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
OHSS	Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	Oosit Toplama İşlemi
OYS	Over Yanıt Skoru
PCT	Postkoital Test
pg	Pikogram
PID	Pelvik İnflamatuar Hastalık
PIGD	Preimplantasyon Genetik Tanı
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PVPP	Polivinil Polipirolidon
SIS	Salin İnfüzyon Sonografisi
STD	Seksüel Geçişli Hastalık
TESE	Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
TGF-B	Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
tvUSG	Transvajinal Ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ZIFT	Zigotun Fallop Tüpü İçine Transferi

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. POSEIDON grup sınıflaması	16
2. OPU işleminden hemen sonra insan oositi görünümü	20
3. Etrafını çevreleyen kümülüs hücreleri temizlendikten sonra insan oositi görünümü	20
4. İstatiksel olarak anlamlı dört parametrenin ROC eğrisi	29
5. Over yanıtı olasılık değeri formülü ve grafiği	31

TABLÖLAR

	Sayfa
1. İnfertilite nedenleri	4
2. Endometriosis sınıflaması	8
3. Endometriosis skörlama çizelgesi	8
4. Demografik özellikler	26
5. Over rezerv testlerinin karşılaştırılması	27
6. Tedavi parametreleri	27
7. Tedavi sonuçları	28
8. Univariate lojistik regresyon analizi	28
9. Over yanıt skorunda kullanılan parametrelerin multivariate lojistik regresyon analizi ile elde edilmesi	29
10. Over yanıt skoru için istatıksel değerler	31
11. Normal overyan yanıtı (dört ve üzeri oosit) elde edebilmek için önerilen optimal cut-off kombinasyonu	31

1.GİRİŞ

İnfertilite, 12 ay veya daha uzun süre boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişki sonucu gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Daha erken değerlendirme ve tedavi, medikal öykü ve klinik bulgulara bağlı olarak yapılabilir. Otuz beş yaş üstü kadınlarda ise infertilite süresi 6 ay ile sınırlandırılır[1]. Yaş artışı ile birlikte kadın fertilitesi dramatik şekilde azalmaktadır. Bunun sebebinin başta yaşlanmış oositler nedeniyle artmış kromozomal anöploidi ve erken gebelik kayıpları olduğu düşünülmektedir[2].

İnfertilitenin ana sebepleri; tubal ve peritoneal patolojiler, ovulatuvar işlev bozuklukları, erkek faktörü ve nedeni açıklanamayan infertilite olarak sıralanabilir[3]. Erkek kaynaklı nedenler en sık görüldenden az görülene doğru; idiyomatik (%40-50), primer gonadal bozukluklar (%30-40), sperm transport bozuklukları (%10-20) ve hipotalamik – hipofizer bozukluklar (%1-2) olarak sıralanır[4]. Kadın kaynaklı sebepler en sık görüldenden az görülene doğru; tubal ve pelvik patoloji (%40), ovulatuvar işlev bozukluğu (%40), açıklanamayan infertilite ve nadir sorunlar(%10-20) olarak sıralanabilir[5].

Over rezervi, üreme çağında olan bir kadının sahip olduğu oosit sayısı sonucu üreme kapasitesini yansıtırken; azalmış over rezervi ise düzenli adet gören reproduktif çağdaki bir kadının aynı yaş grubundaki kadınlara göre overyan stimülasyona düşük cevabı ve fekunditesindeki azalma ile karakterize bir klinik durumdur[6]. Over rezerv testleri, ovaryen folikül havuzunun büyüklüğünün ve kalitesinin biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümlerini içermektedir. Biyokimyasal testler folikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E₂), antimüllerian hormon (AMH) gibi ölçümleri içermektedir. Over rezervinin ultrasonografik ölçümleri antral folikül sayısı ve over hacmini içermektedir. Herhangi bir over rezervinin klinik yararı en kolay ve en etkin bir şekilde, test sonuçları ile InVitro Fertilizasyon (IVF) siklus özelliklerinin ve sonuçlarının ilişkisinin incelenmesi ile değerlendirilmektedir. IVF'in maliyetleri, lojistikleri, riskleri ve aday çiftlere prognozla ilgili doğru danışmanlık verilmesinin önemi göz önünde bulundurulduğunda, IVF sonuçları ile korelasyon tartışmasız klinik olarak en anlamlı ölçüdür[7].

IVF tedavisi hem hasta hem de hekim açısından yorucu ve yıpratıcı bir süreçtir. İnfertil hastalar hastaneye başvurusundan itibaren yüksek beklentiler ile tedaviye devam etmektedir. Düşük over rezervine sahip hastalar bu grubun önemli bir kısmını oluşturmaktadır. IVF tedavisinin bilinen yüksek maliyetleri ise hasta ve hekimi ilgilendiren bir başka konudur. Bu bilgiler ışığında hasta ve hekim ilişkisinin sağlıklı bir şekilde kurulabilmesi için öncelikle iyi diyalog gereksinimi vardır. Tedavi sonucu hakkında olasılık verilerinin ortaya konması ise hekim-hasta güven ilişkisini arttırabilir. Ayrıca tedavi olasılığının düşük olduğunu bilen birçok çift, IVF tedavisinin yüksek maliyetlerini tekrar değerlendirebilir. Bu amaçla, öncelikle kendi kliniğimizde kullanabilmek daha sonra da diğer çalışmalara ışık tutabilmek üzere bu ayrıntılı çalışmayı gerçekleştirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

İnfertilite, 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen klinik gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır[1, 8]. Dünya çapında çiftlerin %8-12 sini etkilediği tahmin edilmektedir. Tüm vakaların ancak %20-30 u erkek faktörü ile açıklanabilmektedir. Sekonder infertilite, genital trakt enfeksiyonları nedeniyle dünya çapında kadın infertilitesinin en önemli problemlerinden biridir[9, 10]. Spontan konsepsiyon olasılığındaki dalgalanmanın ana üç sebebi ise ileri kadın yaşı, hastalığa bağlı infertilite ve kontrasepsiyon zamanının belirlenememesidir. Kadın fertilitesi ortalama olarak 25-30 yaş aralığında azalmaya başlar ve spontan gebelik olasılığı çoğu toplumda 40-41 yaşlarında sona erer[11, 12]. Hastalığa bağlı infertilite tek cinsi etkileyebileceği gibi her iki cinsten de görülebilir. Her iki cinsi etkileyen infertilite sebepleri; hipogonadotropik hipogonadizm, hiperprolaktinemi, silier fonksiyon bozuklukları, kistik fibrozis, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar olarak sıralanabilir[13]. Prematür overyan yetmezlik, polikistik over sendromu, endometriosis, leiomyoma uteri ve endometrial polipler kadın infertilitesinde majör rol oynamaktadır[14, 15]. Erkek infertilitesi ise testiküler ve post-testiküler durumlara bağlı gelişmektedir. Semen yaşı ilerledikçe miktar ve kalite olarak azalması sıkça gözlenen bir durumdur. Bu duruma etki yapan diğer önemli bir faktörün endokrin bozukluğa yol açan kimyasal olduğu düşünülmektedir.[16, 17]

İnfertilite nedenleri dünya sağlık örgütünün yaptığı sınıflamaya göre genel olarak 3 başlık altında toplanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. *İnfertilite nedenleri*

<i>İnfertilite Nedenleri</i>
<p><i>Kadın İnfertilite Nedenleri</i></p> <p>1.Over Kaynaklı Nedenler</p> <p>-Ovülasyon Bozuklukları</p> <p>-Azalmış Over Rezervi</p> <p>-Over Kistleri</p> <p>2.Tubal Nedenler</p> <p>-Tubal Obstrüksiyon</p> <p>-Tubal Cerrahi</p> <p>-Pelvik Adezyon</p> <p>3.Uterus Kaynaklı Nedenler</p> <p>-Leiomyoma Uteri</p> <p>-İntrauterin Adezyonlar</p> <p>-Uterin Anomaliler</p> <p>-Servikal Nedenler</p> <p>4.İmmun Nedenler</p> <p>-Antifosfolipid Antikor Sendromu(AFAS)</p> <p>-AFAS ilişkisiz antikorlar</p> <p>-Çölyak Hastalığı</p> <p>5.Genetik Nedenler</p>
<p><i>Erkek İnfertilite Nedenleri</i></p> <p>1.Endokrin ve Sistemik Hastalıklar</p> <p>-Konjenital Hastalıklar</p> <p>-Edinilmiş Hastalıklar</p> <p>-Sistemik Hastalıklar</p> <p>2.Spermatogenezdeki Primer Testiküler Defektler</p> <p>-İdiopatik Disspermatogenez</p> <p>-Genetik Disspermatogenez</p> <p>-Konjenital ve Gelişimsel Hastalıklar</p> <p>-Edinilmiş Hastalıklar</p> <p>3.Sperm Transportundaki Defektler</p> <p>-Epididimis Kaynaklı Bozukluklar</p> <p>-Vas deferens Kaynaklı Bozukluklar</p> <p>-Ejakulatuvar Kanal Bozuklukları</p>
<i>Açıklanamayan Nedenler</i>

2.2.KADIN İNFERTİLİTE NEDENLERİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün uluslararası geniş çaplı yürüttüğü çalışma sonucu infertilitenin etyolojik dağılımı; %37 kadın faktörü kaynaklı, %35 her iki partner kaynaklı ve % 8 inde erkek faktör kaynaklı olarak gösterildi. Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri ise ;

- Ovülasyon bozuklukları (%25)
- Endometriosis (%15)
- Pelvik adezyon (%12)
- Tubal blokaj (%11)
- Diğer tubal-uterin anomaliler (%11)
- Hiperprolaktinemi (%7)

olarak sıralandı.[18]

2.2.1.Ovülasyon Bozuklukları

Oligo-anovülasyon her ay overden oosit salınmaması nedeniyle infertiliteye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflanmasına göre anovülasyon dört ana başlık altında toplanmıştır.

1. Hipogonadotropik hipogonadal anovülasyon: örn. hipotalamik amenore
2. Normogonadotropik normoöstrojenik anovülasyon: örn. polikistik over sendromu (PKOS)
3. Hipergonadotropik hypoöstrojenik anovülasyon: örn. prematür ovaryen yetmezlik
4. Hiperprolaktinematik anovülasyon: örn. pitüiter adenom

Hipotalamik amenore veya fonksiyonel hipotalamik amenore; yeme bozuklukları ve aşırı egzersizin neden olduğu, hipotalamik GnRH sekresyonunun azaldığı bir hastalıktır[19]. Azalmış kalori alımı kilo kaybına eşlik eder ve aşırı egzersizin neden olduğu artmış kortizol seviyeleri GnRH supresyonuna neden olur[20]. Azalmış GnRH pulsatif salınımı, hipofizin anterior lobundan azalmış FSH, LH gibi gonadotropik hormonların salınımının azalmasına neden olur. Gonadotropik

hormonların yokluğunda anormal folikül gelişimi, anovülasyon ve düşük östrojen seviyeleri görülür[21].

Normogonadotropik normoöstrojenik anovülasyonun en sık sebebi PKOS'tur. PKOS tüm anovulatuvar siklusların %80-85 inden sorumludur ve fertil kadınların %8 ini etkiler[22]. PKOS tespitinde 2003 yılı Rotterdam Kriterleri kullanılır ve aşağıdaki maddelerden en az ikisinin bulunması gereklidir[23]:

- Oligo-anovülasyon
- Hiperandrojenizmin klinik bulguları ve/veya artmış androjen seviyeleri
- Ultrason ile polikistik görünümün tanımlanması

PKOS'un disfonksiyone folikül oluşumuna ve anovülasyona yol açtığı düşünülmektedir. FSH ve östrojen seviyeleri genellikle normaldir. LH normal veya artmış olabilir. PKOS un arkasındaki patofizyoloji tam anlamıyla açıklanamamış olmasına rağmen, GnRH'nin anormal pulsatilitesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Gelişimi duraklayan foliküller polikistik over görünümüne ve serumda artmış AMH seviyelerine neden olmaktadır[24].

Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovülasyon en sık prematür ovaryen yetmezlikte görülür ve over rezistansı kadın yaşı ile birlikte artar. Daha önce de bahsedildiği gibi artan yaş ile birlikte oositler sayı ve kalite bakımından azalmaya başlar. Sayı olarak gestasyonun 20. haftasındaki fetusta 6 milyondan fazla folikül bulunur. Yenidoğanda bu sayı yaklaşık 1 milyon ve puberte başlangıcında ise 400 bindir[25]. Folikül kaybı yaşam boyunca devam eder ve otuzlu yaşların ortasında hızlanmaya başlar[26]. Çevresel faktörler ise oosit kalitesini etkiler. Bilinen en önemli faktör ise sigaradır. Fekundabilite ve foliküler kalite sigara içimi ile azalır. Sigara içenlerde %30 daha fazla erken menopoza (40 yaşın altında) görülmektedir[27].

Oosit kalitesi fertilité için çok önemlidir. Mayotik ayrılmama sonucu anöploidî oluşur. Bunun sonucunda ise granüloza hücrelerinde, yaşa bağlı değişiklikler ve yaşam boyu devam eden kümülatif hasar oluşur[28]. Kadın yaşı arttıkça mayotik ayrılmama belirgin şekilde artar; anöploidî, kromozal olarak anormal oosit ve embriyolara yol açar.

Primer ovaryen yetmezlik 40 yaşından önce hipergonadotropik hipogonadizm görülmesi olarak tanımlanır. Bu hastalık folikülogenez kaybı, östrojen seviyelerinin

azalması, oosit kaybı ve infertilite ile karakterizedir[29]. Primer ovaryen yetmezliğin en sık sebebi seks kromozomlarının monozomisi (45,X0) sonucu olan Turner Sendromudur[30].

Hiperprolaktinemi, hipotalamik GnRH salınımını suprese ederek düşük serum LH seviyelerine yol açar. Bunun sonucunda ise anovülasyon, oligo-amenore görülür. Prolaktin seviyelerinin 25-50 ng/mL aralığında seyretmesi, korpus luteumdan progesteron salınımı azaltarak luteal fazı kısaltır. Yüz ng/mL ve üzerindeki değerler en sık prolaktinoma gibi pituiter adenomlarda görülür ve ovaryen yetmezlik ile amenoreye sebep olur[31].

2.2.2.Endometriosis

Endometriosis endometriyal dokunun uterin kavite dışında olması şeklinde tanımlanır. Kesin tanı endometriyal stroma ve gland yapılarının histopatolojik olarak uterus dışında gösterilmesi ile konur. Endometriosis en sık pelviste görülmesine karşın tüm abdomene yayılabilir ve fertilité dönemindeki kadınların %10-15 ini etkiler[31, 32]. Endometriosis nedeniyle takip edilen hastalarda %40-50 oranında infertilite görülmektedir[33]. ASRM nin sınıflamasına göre minimal hastalıktan ciddi hastalığa doğru olmak üzere endometriosis dört sınıfa ayrılır[34](Tablo 2). Bir ve ikinci evrede, artmış prostaglandin ve sitokin üretimi, makrofaj ve naturel killer hücrelerinin artışının neden olduğu artmış inflamasyon nedeniyle infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir[35]. İnflamasyon ovaryen ve tubal fonksiyonu etkileyerek defektif folikül formasyonu, fertilizasyon ve implantasyona yol açar[36]. Üç ve dördüncü evrede ise yaygın pelvik adezyonlar veya endometriotik kitleler nedeniyle pelvik anatomi bozulmuştur bu da tubal motiliteyi, oosit salınmasını ve sperm motilitesini bozarak infertiliteye neden olur[37]. Ayrıca ileri derecedeki endometriosisin yetersiz folikülogeneze yol açtığı düşünülmektedir[38]. Klinikte evreleme, takip ve tedavide kullanılan skorlama çizelgesi ise tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2. Endometriosis sınıflaması

EVRE		PUAN
1	Minimal	1-5
2	Orta	6-15
3	Ciddi	16-40
4	Şiddetli	>40

Tablo 3. Endometriosis skora çizelgesi



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5
 Stage II (Mild) - 6-15
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____
 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Recommended Treatment _____
 Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm	
	Superficial	1	2	4	
Deep	2	4	6		
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial				
	Complete	4	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

2.2.3. Pelvik ve Tubal Adezyonlar

Abdomen ve pelviste geçirilen enfektif süreçler pelvik ve/veya tubal adezyonlara neden olabilir. Fertilitiyi etkileyen en önemli enfeksiyon pelvik inflamatuvar hastalıktır (PID). PID'ye ve dolayısıyla infertiliteye en sık yol açan mikroorganizma *Chlamydia trachomatis*dir. Tubal faktör nedenli infertilite yaşayan her dört kadından birinde *chlamydia* antikorlarına rastlanmıştır[39]. Geçirilen PID atakları sekel gelişimi ile infertiliteye yol açar. Bir çalışmada gebelik oranlarına bakıldığında tek PID atağı geçirenlerde %89, iki PID atağı geçirenlerde %77, üç ve daha fazla PID atağı geçirenlerde %46 klinik gebelik oranları izlenmiştir[40].

Hidrosalpinks, fallop tüpünün akut veya kronik inflamasyon sonucu yapısal bütünlüğünü kaybetmesi ile oluşur. Oluşan obstrüksiyon tubada oluşan fizyoloji sıvının drenajını engelleyerek birikmesine sebep olur. Hidrosalpinksin tuba içerisinde toplanan toksin ve prostaglandinlerin uterin kaviteye retrograd akışı sonucu endometrial reseptiviteyi etkileyerek implantasyonu engellemesiyle infertiliteye neden olduğuna inanılmaktadır[41]. Literatür bilgilerine göre hidrosalpinksin IVF başarısını %50 oranında azalttığına inanılmaktadır[42].

2.2.4. Genetik Nedenler

Gonadal yetmezliğe neden olan genetik nedenler iyi bilinmektedir. X kromozomlarından birinin yokluğu kadınlarda bir gonadal disgenezi olan Turner sendromuna (45,X0) yol açarken fazla X kromozomu erkekte Klinefelter sendromuna (47,XXY) yol açmaktadır. X kromozomundaki bir mutasyon androjen insensivite sendromuna yol açarken bir diğer mutasyon gonadal disgeneziye yol açmaktadır[43, 44].

KAL 1 (Kallmann sendromu), GnRH reseptör, FSH reseptör, LH reseptör, FMR 1 (frajil X sendromu), SF 1, DAX 1, LEP (leptin), GPR 54, FGFR 1, TUBB 8 gibi fertilitiyi üzerine etki eden tek gen defektleri de tespit edilmiştir[45-54].

2.3.KADIN İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASRM ye göre infertilite değerlendirilmesi 12 ay düzenli korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilemezse başlamalıdır. 35 yaşından genç hastalarda ve oligoamenore hikayesi olan, şüphelenilen tubal-uterin-peritoneal hastalığı olan, evre 3-4 endometriosisi olan ve şüphelenilen erkek subfertilitesi olan hastalarda daha erken değerlendirme yapılmalıdır[1, 55-57]. İnfertil olarak belirlenen çiftlerin tedavisiz olarak 12 ay boyunca korunmasız ilişki sonucu yaklaşık %61 inde gebelik meydana gelmesi ise tartışılacak başka bir konudur[58, 59].

İnfertiliteyi algılamak, değerlendirmek ve tedavi süreci özellikle kadın için stresli ve yıpratıcı olabilir[60]. Bu yüzden tedavi sırasında sağlık çalışanları için duygusal boyutunu gözardı etmemelidir. Psikolojik desteğin bazı hastalarda gebelik şansını arttırdığını görmekteyiz[61].

2.3.1.Anamnez ve Fizik Muayene

Uygun bir anamnez infertilite süresinin incelenmesi ile başlamalıdır. Daha önceki değerlendirmeler ve tedaviler sorulmalıdır. Menstrüel döngü, menarş yaşı, siklusların uzunluğu ve karakteristiği, dismenone varlığı not edilmelidir. Obstetrik ve cerrahi hikaye sorgulanmalıdır. PID, STD öyküsü ve daha önce anormal Papsmear ve tedavisi, koitus sıklığı ve seksüel disfonksiyon sorulmalıdır. Galaktore, hirsütizm, pelvik-abdominal ağrı, disparoni gibi semptomlar sistemik veya lokal hastalıklar açısından uyarıcı olabilir. Daha önceki kontrasepsiyon yöntemi ve kullanım süresi, alerji öyküsü, alkol ve sigara kullanımı bilinmelidir. Aile öyküsünde doğumsal defektler, mental retardasyon, erken menopoz ve infertilite bulunması yol gösterici olması açısından önemlidir[62].

Fizik muayene, olası infertilite nedenlerini ortaya çıkaracak şekilde özelleştirilmelidir. Obezite ile ovülasyon arasındaki ilişki nedeniyle BMI dökümante edilmelidir[63, 64]. Kan basıncı ölçülmelidir. Yeterli bir fizik muayene ile tiroid bezinin büyümesi, nodülleri ve hassasiyeti, hiperprolaktinemiye bağlı meme başı akıntıları ve androjen salınımına bağlı virilizasyon bulguları (adrenal veya PKOS kaynaklı) ortaya konmalıdır. Pelvik muayene ile; vajinal/servikal anatomik

anormallikler, akıntı, adneksiyal veya Douglas poşundaki kitleler, enfeksiyon, PID ve endometriosis tanınabilir. Uterin adezyonlar, leiomyomlar ve endometriosis açısından uterusun büyüklüğü, şekli ve mobilizasyonu not edilmelidir[62].

2.3.2.Ovülatuvar Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Ovülasyon bozuklukları infertil çiftlerin %15-25 inden, kadın infertilitesinin ise yaklaşık olarak %40'ından sorumludur[65, 66].

İrregüler menstrüel sikluslar yada amenore genellikle PKOS, tiroid bozuklukları, primer hipotalamo-hipofizer disfonksiyon (ağır egzersiz, yeme bozuklukları, hiperprolaktinemi, hipofiz adenomu, Kallman sendromu) gibi ovülasyon bozukluklarına neden olan hastalıklarda görülür. Sıklıkla anovulatuvar disfonksiyon azalmış over rezervi veya konjenital adrenal hiperplazi ile ilişkili olabilir.

Anovülasyon genellikle oligo-amenore ile birlikte dir. Basit bir hormonal değerlendirme(FSH, E2, prolaktin, HCG) altta yatan patolojiyi ortaya çıkarılabilir.

Ovülasyon mid-luteal progesteron ölçümü ile konfirme edilebilir. Siklusun normal uzunluğuna bakarak serum progesteron seviyeleri bir sonraki beklenen mens başlama tarihinden yaklaşık 1 hafta önce ölçülmelidir. Tipik 28 günlük bir siklusta bu süre 21. Güne denk gelmektedir. 3 ng/ml nin üzerindeki değerler yüksek ihtimalle ovülasyon olduğuna işaret etmektedir[67]. Bunun yanında ovülasyon defekti, folikül rüptürü ve oosit atılamamasına bağlı meydana gelmesine rağmen rüptüre olmamış foliküller LH etkisiyle luteinize olabilmekte ve normal progesteron salınım paterni gösterebilmektedir. Buna luteinize rüptüre olmamış folikül sendromu (LUF sendromu) denmektedir[68-70].

Endometriyal biyopsi eskiden kullanılan ve progesteronun endometriumdaki bulgularından yola çıkarak indirekt olarak tanıya götüren bir yöntemdir[71-73]. Ancak artık endometriyal biyopsi sadece spesifik endometriyal patolojiye sahip olan kadınlarda önerilmektedir[74].

Seri ultrason takipleri ile dominant folikülün preovulatuvar faz boyunca büyüdüğü ve ovülasyon sonrasında rüptüre olarak küçüldüğü ve korpus luteum kistine

dönüştüğü gözlenebilir. Ancak maliyet etkin olmaması ve diğer yöntemlerin etkinliği nedeniyle kullanılmamaktadır. Sadece diğer yöntemlerin başarısız olduğu ve ilaçla başlanan ovaryen stimülasyonda kullanılmalıdır[75].

Anovülatuvar bir kadında TSH ve prolaktin seviyeleri mutlaka ölçülmelidir. Özellikle amenore ile gelen hastada, yüksek FSH düşük E2 seviyeleri over yetmezliğini, düşük FSH düşük E2 ise hipotalamik-hipofizer yetmezliği düşündürür.

2.3.3.Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervi herhangi bir zamanda overde kalan rezidüel folikül kalitesi ve sayısı anlamına gelmektedir. Over rezervinin sayı ve kalitesinin tam anlamıyla kıyaslanabileceği somut değerler bulunmadığı için over rezerv testlerinin diagnostik amaçla değil var olan durumu ortaya koyma amacıyla kullanıldığı bilinmelidir. Over rezervi üzerine yapılan belirlemeler ART ile overin eksojen gonadotropinlere ne kadar yanıt vereceği tahmininde bulunulmasını sağlar[76].

Gün 2-3 FSH ve E₂: Folikül stimülan hormon ön hipofiz bezinden üretilen heterodimerik yapıda bir glikoprotein hormonudur. Folikül gelişimi ve ovülasyon için elzemdir[77]. Menstrüel siklusun 2-3.gününde FSH ölçülmesinin mantığı şudur; over rezervi iyi olan bir kadından üretilen inhibin-B, FSH üzerindeki baskılayıcı etkisiyle düşük FSH seviyelerine neden olur. Bu yüzden azalmış over rezervi olan olgularda yüksek FSH seviyeleri görülür[78, 79]. Yaklaşık 10 mIU/mL nin altındaki FSH değerleri iyi bir over rezervi göstergesidir ancak her laboratuvarın cut-off değeri aynı olmayabilir[80]. Östradiol, gonadotropin sekresyonunu feedback mekanizması ile düzenlemesinin yanında intrafoliküler modülasyonda da önemli rol oynamaktadır. Östradiol, teka ve granüloza hücreleri arasındaki interaksiyon sonucu androjenlerin aromatisasyonu sonucu oluşmaktadır. Preovülatuvar folikül sıvısında, granüloza hücre popülasyonuna ve androjen aromatisasyon kapasitesine bağlı olarak en yüksek östradiol seviyeleri bulunur[81]. Ancak kandaki bazal östradiol seviyeleri over rezerv göstergesi olarak kullanılmamalıdır. Sadece bazal FSH değerlerinin doğruluğunu teyit etmek için kullanılabilir. Azalmış over rezervli hastalardaki prematür foliküllerden kaynaklanabilen anormal yüksek östradiol seviyeleri FSH'ı baskılayarak azalmış over rezervini gizleyebilir. Erken foliküler fazda FSH seviyeleri normal ancak östradiol

seviyeleri yüksek (60-80 pg/mL) hastalarda yüksek siklus iptal oranları ve düşük gebelik oranları görülebilmektedir[82-84].

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT): Klomifen sitrat etkisini östrojen reseptörlerini bloke ederek gösterir, yapısal benzerliğinden dolayı tüm vücuttaki östrojen reseptörlerine bağlanır. Klomifen sitratın östrojen reseptörlerine bağlanması, normal bir siklusda saatler alırken, uzamış bir periyotta haftaları bulabilir. Böylece nukleusdaki östrojen reseptörleri seviyesinde endojen östrojenlerle yarışarak östrojen etkisini engeller. Bu engelleme hipotalamus – hipofiz sisteminde olunca östrojenin negatif feedback etkisi ortadan kalkacağından hipofizden FSH ve LH salınımı artar[85, 86]. CCCT testi klomifen sitrat uygulamadan önce bazal FSH ölçümünü ve siklusun 5-9. günleri arasında günde 2 kez 50 mg klomifen sitrat uygulanması sonrası 10.gün FSH seviyelerinin ölçülmesini içerir. Klomifen sitrat sonrası gelişen foliküllerden salınan E2 ve inhibin-B nin FSH ı baskılaması beklenir. Ancak yüksek kalan FSH değerleri azalmış over rezervi açısından uyarıcı olmasına karşın bazal FSH değerleri azalmış over rezervi açısından daha değerlidir[87, 88].

Antral Folikül Sayımı: Erken foliküler faz boyunca (siklusun 2-4.günleri arası) transvajinal ultrason ile tespit edilen toplam antral folikül sayısını ifade eder. Adet gören bir kadının overlerinde yaklaşık 20-150 folikül vardır fakat hepsi görülebilir değildir. Transvajinal ultrasonografi ile görüntülenebilen foliküller genelde 2 mm ve üzerindedir. Overdeki antral follikül sayısı kalan primordiyal foliküllerle doğru orantılıdır. Yaş ilerledikçe primordiyal foliküller azaldıkça antral folikül sayısı da azalır. O yüzden bilateral overlerdeki toplam antral folikül sayısı over rezervinin bir göstergesi olarak faydalı bir ölçümdür. Antral folikül, 2-10 mm veya en uzun iki boyutlu ortalama çapı 3-8 mm olan foliküldür[89]. Azalmış over rezervi, zayıf over yanıtı içinde prediktör olabilir[90, 91].

Antimüllerian Hormon: AMH, TGF-B ailesine üye bir diferansiyasyon hormonudur. FSH a duyarlılık kazanana kadar preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Follikülogenezde FSH bağımlı evreye gelene kadar salgılanmaya devam eder. FSH bağımlı evredeki foliküllerden ve atretik foliküllerden salgılanmadığı görülmüştür[92]. Birkaç çalışmada ise folikül çapı 8 mm olana kadar

salgılanmaya devam ettiği gösterilmiştir. İntrafoliküler konsantrasyonları ölçen bir çalışmada ise folikül çapı arttıkça konsantrasyonlarında azalma göstermektedir ve 8 mm civarında keskin bir azalma olmaktadır[93]. Folikül çapı arttıkça östradiol salınımı artar ve buna paralel olarak AMH azalır. Bunun sebebi östradiolün AMH promoter bölgesine bağlanmasıdır[94]. Küçük antral foliküllerin sayısı kalan folikül havuzunun büyüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. Folikül gelişiminin düzenleyicisi AMH, yaş ile birlikte ilerleyici olarak düşerek menapoza yakın saptanamaz hale gelmektedir[95]. AMH, menstrüel siklus boyunca minimal dalgalanma göstermesi ve gonadotropin etkisinden bağımsız olması ile primordial havuzu dolayısıyla over rezervini göstermesi açısından kullanışlı ve özel bir belirteçtir[96]. 1 ng/mL nin altındaki değerler düşük oosit sayısı/kalitesi ile birliktelik gösterir ve IVF sonucu düşük yanıtın, embriyo kalitesinin ve düşük gebelik oranları açısından kullanışlı olabilir[97, 98].

2.5.AZALMIŞ OVER REZERVİ

Azalmış over rezervi, asiste üreme tekniklerine (ART) rağmen düşük fertilitte sonuçlarıyla karakterizedir ve üreme sağlığının majör problemlerinden biridir. Azalmış over rezervi üzerine konsensus bulunmasına rağmen tanımı konusunda hala bir kesinlik bulunmamaktadır. Ayrıca azalmış over rezervini, prematür ovaryen yetmezlikten ve düşük ovaryen yanıt gibi iyi tanımlanmış terimlerden ayırmak gerekir.

Prematür ovaryen yetmezlik, over fonksiyonunun 40 yaşından önce kesilmesi denilebilir. Klasik triadı; en az 4 aylık amenore periyodu, azalmış serum östrojen seviyeleri ve artmış FSH seviyeleri (40 IU/l, en az iki ölçümde) olarak sıralanır[14, 99]. Prematür ovaryen yetmezlikte klasik ART ile tedavi mümkün değildir.

Düşük ovaryen yanıt ise düşük over rezervine yakın bir terim olarak görülebilir. Bologna ESHRE consensusuna göre aşağıdaki durumlardan ikisinin bulunması zayıf ovaryen yanıt için yeterlidir[100]:

- İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya düşük ovaryen yanıt için risk faktörü olması
- Daha önceki siklularda zayıf yanıt (konvansiyonel metodlar ile 3 ve altında oosit elde edilmesi)
- Anormal over rezerv testi (örn. AFC nin 5-7 folikülün altında olması veya AMH in 0.5 ng/ml nin altında olması)

Bu kriterlere göre kadın 40 yaşının üstünde olmalı veya daha önce en az bir tane kontrollü ovaryen hiperstimülasyon siklusu denenmiş olmalıdır. Buna göre, düşük over rezervini gösteren markerlara sahip genç infertil bir kadın Bologna kriterlerini karşılamamaktadır.

Düşük over rezervine sahip olduğu düşünülen kadınlar gebelik şansları hakkında iyice bilgilendirilmeli ve kontrollü ovaryen stimülasyon protokolleri ona göre seçilmelidir. Günümüz klinik pratiğinde klinisyenler azalmış over rezervine sahip daha yaşlı kadınların (>38 yaş) ART tedavilerinde deneyim kazandılar. Bu hastalarda IVF, IUI (intrauterin seminasyon) a göre daha iyi sonuçlar vermektedir[101-103].

Literatüre bakılarak düşük over rezervi tanımını kullanan 14 çalışma ele alınacak olursa, çalışmalar arasında farklı tanımlar olduğu görülmektedir[104]. Sadece tek değer kullanıldığı iki çalışma mevcuttur:

- Bazal FSH değeri 10 IU/l nin üzerinde [105, 106]

8 ekip, 11 farklı cut-off değeri içeren tanım ve heterojen markerlar kullanmıştır:

-Bunların dördünde AFC bulunmamaktadır:

- Yaşa göre artmış FSH seviyeleri (33 yaş altında ve siklusun 2 veya 3. Gününde 7 mIU/mL nin üzerinde FSH, 33-37 yaş arası 7.9 mIU/mL nin üzerinde FSH, 38-40 yaş arası 8.4 mIU/mL nin üzerinde FSH) veya 0.8 ng/mL nin altında AMH seviyeleri [107, 108]
- Bazal FSH seviyesi 10 mIU/mL nin üzerinde veya FSH/LH >3 [109]
- %95 CI dışında anormal FSH ve/veya AMH seviyeleri [110]
- FSH >9.9 IU/l veya östrojen >74 pg/mL veya daha önceki sikluslarda 7 oositten az oosit elde edilmesi veya 4 embriyodan az embriyo elde edilmesi [111]

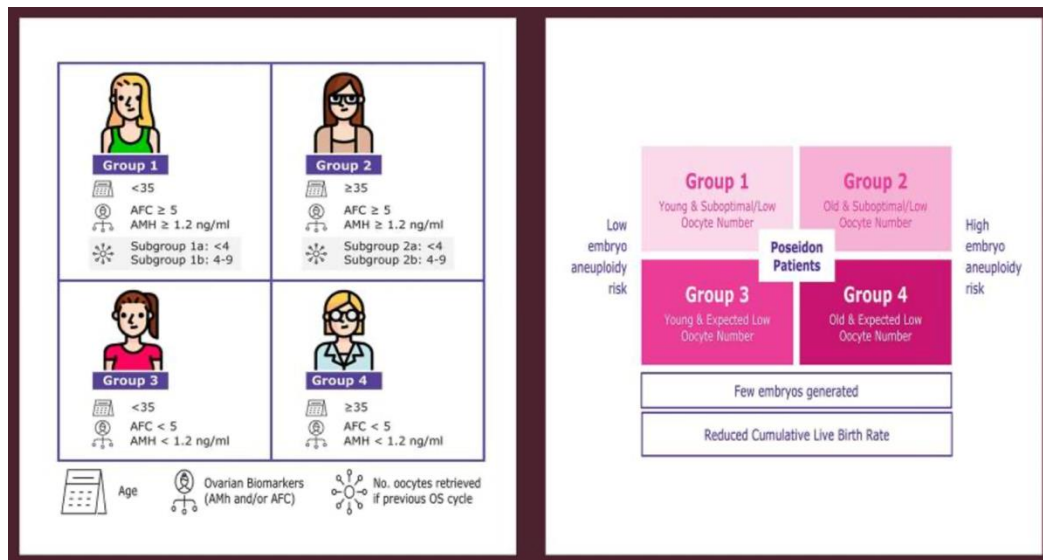
-7 çalışma tedavi öncesi AFC yi içermektedir:

- AMH <1 ng/mL veya FSH >15 IU/l veya mens 2.günü AFC <4 [112]
- AFC <5 veya AMH <1.1 ng/mL veya daha önceden düşük ovaryen yanıt [113]
- Menses 3.günü FSH >12 mIU/mL veya AFC \leq 3 [114]

- Her over için AFC <6 [115]
- Mens 3.günü FSH >10 mIU/mL veya FSH/LH >3 veya AFC<5 veya daha önceki sikluslarda 5 in altında oosit elde edilmesi [116]
- Mens 3.günü FSH \geq 12 IU/l veya AFC \geq 5 [117]
- AFC \leq 10 veya AMH \leq 5 pmol/L (0.7 ng/ml) [118]

Ayrıca iki ekibin tanımında daha önceki tedavi siklusları vardır. [111, 116].

ART tedavisi altındaki düşük prognoz beklenen kadınların gruplandırıldığı yeni POSEIDON (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualize**D** **O**ocyte **N**umber) çalışması bu konudaki çoğu bilgiye kaynak sağlamıştır[119-121]. Poseidon kriterleri düşük ovaryen yanıt terminolojisinden yola çıkarak düşük prognoz gruplarını belirlemeye çalışmıştır. Düşük prognoz beklenen hastalar over rezerv belirteçlerine (AMH, AFC), yaşa ve daha önceki sikluslarda toplanan oosit sayılarına göre dört gruba ayrılmıştır (Şekil 1). POSEIDON kriterlerine uyan düşük prognoz hastalarında ART sonucu elde edilen oosit ve üretilecek embriyo sayısı azalmıştır. İleri kadın yaşı, genetik olarak normal embriyo transferini ve toplam canlı doğum oranlarını azaltmaktadır[122, 123].



Şekil 1. POSEIDON grup sınıflaması: Yeni sınıflama sistemi kadın yaşı, over rezerv markerları, ekzojen gonadotropine over duyarlılığını ve daha önceki sikluslarda toplanan oosit sayısını içermektedir. Bu kriterlere göre düşük prognozlu kadınlar beklenen durumlara göre dört gruba ayrılmıştır (solda). Toplanan düşük oosit sayıları ve üretilen az sayıda embriyo sonucu POSEIDON hastaları, non-POSEIDON infertil hastalarına göre daha düşük toplam canlı doğum oranlarına sahiptir. Yaş ve oosit kalitesine göre ise embriyo anöploidi riski artmaktadır (sağda).

Azalmış over rezervi için farklı parametreler önerilmesine karşın; FSH, antral folikül sayısı ve AMH seviyeleri en çok yer verilen ve sıklıkla kullanılan parametrelerdir. Cut-off değerleri ise en çok tartışılan konudur. AMH ve antral folikül sayısı cut-off değerleri açısından %10-20 gibi yanlış pozitiflik oranına sahip olmalarına rağmen en güvenilir over rezerv belirteçleri olarak görünmektedir[76, 124, 125]. Teorik olarak AMH ve antral folikül sayısı yaşa göre değerlendirilebilir. Hem AMH hem de antral folikül sayısı yaşla birlikte azalmaktadır. Buradaki zorluk belirgin derecede azalmış over rezervi olan hastalara ait spesifik değerleri saptamaktır. AMH ve antral folikül sayısının over rezerv tahminine ait veriler yaşa göre gruplandırılmamıştır. Son çıkan bir meta-analiz yaştan bağımsız olarak AMH değerinin, infertilite tedavisinden önce çiftlere danışmanlık verilmesi açısından faydalı olabileceğini göstermiştir[126]. Klinik pratikte AMH ve antral folikül sayısının yaşa göre gruplandırılması zaman alan ve kompleks bir işlem olacaktır. Diğer bir sorun ise “yaşa göre normal over rezervi” nin sayısal olarak kesin karşılığı olup olmadığıdır. Bu yüzden diğer faktörlerin dışlandığı kadın infertilitesinde yaşa göre genel popülasyonun over rezervi açısından kantitatif değerlerinin araştırılması gerekmektedir. Bu durum özellikle tek overi bulunan kadınlarda önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak bugüne kadar, azalmış over rezervi nedenli infertiliteye spesifik olarak uygun tedavi öneren bir çalışma bulunmamaktadır. Azalmış over rezervi açısından belirteçleri, cut-off değerlerini ve belirteçlerin çalışılma tekniklerini içeren ve özellikle belirgin derecede azalmış over rezervini saptayacak şekilde spesifik popülasyona odaklanmış uluslararası bir konsensusa ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

İnfertilitenin nedenine göre farklı teknikler uygulansa da günümüzde en sık kullanılan yöntemler IUI (intrauterin inseminasyon) ve IVF (invitro fertilizasyon) dir. IUI daha düşük gebelik oranlarına sahip gibi görünmekle birlikte ilk basamak tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

2.6.1.IUI (İntrauterin İnseminasyon)

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ve intrauterin inseminasyon ilk olarak 1983 te Dodson ve ark. tarafından tanımlanmıştır[127]. Menstrüel siklusun erken safhalarında gonadotropin hastaya günlük uygulanmaya başlanır. Yaklaşık olarak 5 gün sonra ultrason ile folikülogram ve serum östrojen seviyeleri ölçülerek günlük gonadotropin doz ayarlaması yapılır. Yaklaşık 18 mm üzerinde matür folikül varlığında hCG uygulaması ile ovülasyon tetiklenir. hCG uygulamasından sonra 24-48 saat aralığında intrauterin inseminasyon uygulanır.

Özellikle açıklanamayan infertilite de endikedir. Ayrıca bazı erkek sebepli infertilitede ve pelvik adezyon vakalarında (tüpler açık olmak şartıyla) kullanılabilir. Oklüde fallop tüpleri bu işlem için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Ayrıca her açıklanamayan infertilite hastası IUI tedavisi için uygun olmayabilir. Örneğin yüksek serum AMH seviyelerine ve çok sayıda bazal antral foliküle sahip bir kadında çoğul gebelik ve OHSS (ovaryen hiperstimülasyon sendromu) riski artmıştır[128].

2.6.2.IVF (InVİtro Fertilizasyon)

IVF ilk olarak Patrick Steptoe ve Robert Edwards tarafından tubal faktör nedenli infertil olan bir kadında başarıyla uygulanmıştır. Bu uygulamada ovülasyon zamanında laparotomi yapılarak oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Over stimülasyonu yapılarak ve laparoskopisi ile OPU işleminin gerçekleştirildiği ilk operasyon Jones tarafından 1983 te uygulanmıştır. Yine 1983 te Gleicher ve ark. tarafından transvajinal ultrason eşliğinde OPU işlemi tanımlanmış ve uygulanmıştır[129].

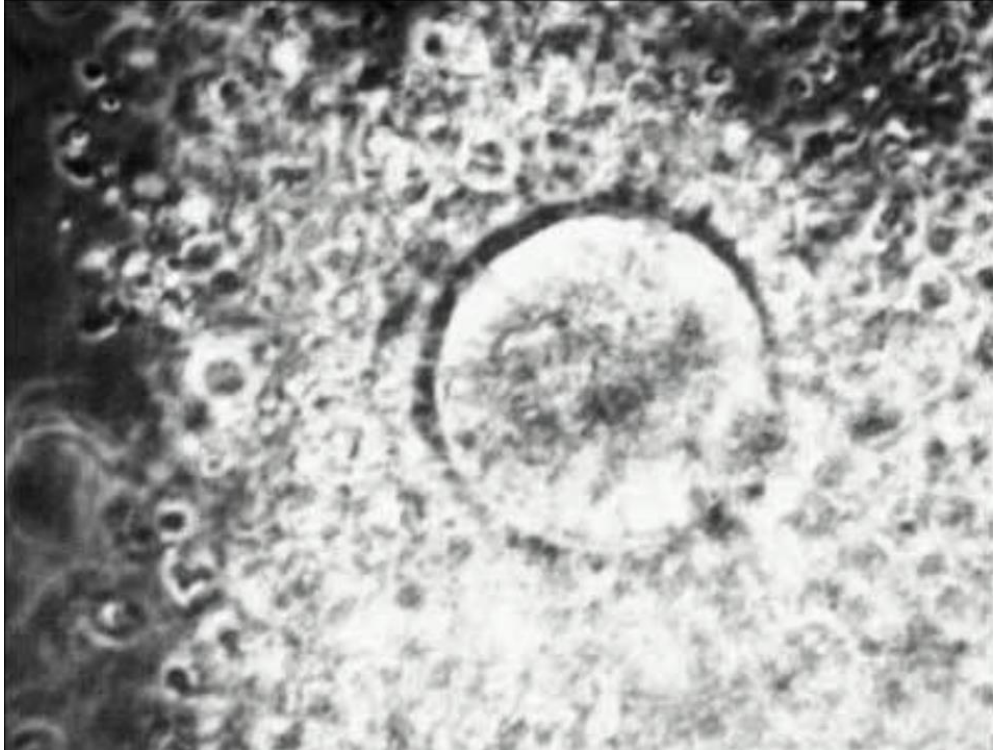
IVF özellikle tubal faktör nedenli infertilite hastalarında endikedir. Diğer endikasyonları arasında; ileri derecede endometriosis, ilaç dirençli PKOS, açıklanamayan infertilite, over disfonksiyonu, overyan yetmezlik veya cerrahi olarak müdahale geçirmiş overler olarak sayılabilir. ICSI ile kombinasyonu ile sperm fonksiyon bozukluğu ve immünolojik infertilite tedavisinde kullanılır. Gebeliğin kontrendike olduğu tüm durumlarda IVF kontrendikedir.

IVF ovülasyon indüksiyonu ile başlar. Naturel IVF siklusları kontrolü zor olması ve gebelik şansının düşük olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır.

Birçok indüksiyon protokolü mevcuttur. GnRH agonist protokolünde; stimülasyon siklusundan önce agonist uygulanarak down regülasyon sağlanır. Agonist protokollerin çoğuna oral kontraseptif eklenir. Spontan ovaryen aktivite baskılandıktan sonra folikülogenez gonadotropinler ile stimüle edilir. Protokol her sıklusa göre özelleştirilir. Seçimler maliyet, uygulanabilirlik, uygulama şekli ve klinisyenin tecrübelerine göre şekillenir.

GnRH antagonist sikluslarının ana amacı spontan LH piklerini engellemektir. Şimdiye kadar gebelik sonuçları açısından GnRH agonistlere üstünlüğü gösterilememiş olmasına ve daha pahalı olmasına karşın hasta açısından daha az enjeksiyon avantajı sağlar[130]. GnRH antagonist sikluslarının bir diğer avantajı orta-ciddi OHSS gelişim riskinin agonist siklusa göre daha az olmasıdır (özellikle final oosit matürasyonu, GnRH agonisti ile yapılır ise)[131-133].

Ovülasyon indüksiyonu boyunca sık aralarla overler transvajinal ultrasonografi ile görüntülenir ve serum östrojen düzeyleri ölçülür. Klinik parametreler matür oositin varlığını gösterdiğinde LH salınımını taklit etmek ve oositin mayoz safhalarında ilerlemesini sağlamak için hCG uygulanır. Bazı IVF programlarında OHSS açısından riskli hastalarda final oosit matürasyonu GnRH agonistleri ile sağlanmaktadır. Yaklaşık 36 saat sonra, hasta foliküler aspirasyon işlemine alınır (OPU). Ultrasonografi eşliğinde çoğunlukla transvajinal olarak yapılan bu işlemde genellikle medikal sedasyon altında uygulanır. Rejyonel analjezi kullanılmamaktadır çünkü kullanılan lokal anestezi maddenin foliküler sıvıya geçerek pH ı düşürdüğü ve oositin fertilizasyonunu etkilediği gösterilmiştir[134]. Oositin yakındaki laboratuvar teknisyenleri tarafından eşzamanlı olarak tanımlanması, hekimin folikül aspirasyon işlemi açısından yönlendirir (şekil 2,3).



Şekil 2. OPU işleminden hemen sonra insan oositi görünümü



Şekil 3. Etrafını çevreleyen kümülüs hücreleri temizlendikten sonra insan oositi

Aspirasyon sonrası 4-6 saat aralığında oositler, daha önceden hazırlanmış 15000-30000 motil sperm ile karıştırılır. Fertilizasyon takip eden 18 saat içerisinde gerçekleşir ve 2 hücreli zigot oluşumu 24 saat içinde gözlemlenir[135]. ASRM nin hastaya transfer edilecek embriyo önerilerine göre, normal prognozlu hastalara 1-2 embriyo, ileri anne yaşı nedeniyle düşük prognozlu hastalara ise maksimum 5 embriyo transfer edilmelidir[136]. Bu komiteler çoğul gebelik insidansını azaltmayı amaçlasa da başarıları tartışmalıdır.

Embriyo transferinden yaklaşık 2 hafta sonra gebelik testi yapılır. Aspirasyon işlemiyle endometriyal gelişim için gerekli olan progesteronu üreten granüloza hücreleri uzaklaştırıldığı için progesteron desteği gerekir. Çoğu programda luteal faz eksojen progesteron ile desteklenir. Etkin veya gerekli olduğu kesin olarak gösterilememesine karşın verildiği takdirde gebelik testinin pozitif olarak gelmesinden 4 hafta sonrasına kadar devam edilmelidir[127].

2013 te gerçekleştirilen 87089 IVF siklusu incelendiğinde siklus başına canlı doğum oranları; 35 yaş altında %40.1, 35-37 yaş arası %31.4, 38-40 yaş arası %21.2 ve 40 yaş üstünde %11.2 dir[137].

2.6.3.ICSI (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu)

1990 ların başındaki çalışmalarda zona pellicuda insize edilerek veya hyaluronik aside maruz bırakılarak spermin oosite transmigrasyonu kolaylaştırıldı. Diğer bir teknikte ise sperm zona pellisudanının hemen altına enjekte edildi (SZI). En sonunda ise spermin oosit sitoplazmasının direk içine verilmesi (ICSI) sayesinde erkek faktörlü infertilitede yeni bir çağ açılmış oldu.

ICSI, sayı, motilite, morfoloji gibi sperm parametrelerinin düşük olduğu erkek faktörlü infertilitede endikedir. Genel olarak sperm dansitesi $<5 \times 10^6$, motilitesi $<20\%$ ve morfolojisi $<5\%$ olması endikasyonlar arasında sayılabilir.Ek olarak antisperm antikörlerinin tedavisinde de ICSI kullanılır. Ayrıca ICSI, ejakülata sperm bulunmayan (azospermi) erkeklerin de fertil olmasını sağlar. Enjekte edilecek sperm epididimisten (MESA) veya testisten (TESE) elde edilebilir. Burada önemli olan azospermili erkeklerin muhtemelen kalıtsal olabilen ve sonraki kuşaklardaki erkek

çocuklarda yine infertiliteye sebep olabilecek kalıtsal bir anomaliye sahip olabileceği bilinmelidir. Benzer olarak tek vas deferens bulunan bir erkek kistik fibrozis açısından taşıyıcı olabilir. Bu hastanın eşi de kistik fibrozis mutasyonları açısından taranmalıdır.

ICSI erkek faktörü dışındaki infertilite nedenlerinde de kullanılmakla birlikte, mevcut literatür rutin kullanımını önermemektedir[138]. Çok merkezli randomize bir çalışma bize erkek dışı faktörlü infertil hastalarda konvansiyonel inseminasyon ve ICSI gruplarının benzer gebelik sonuçlarına sahip olduğunu gösterdi[137].

ICSI aşamaları OPU işlemine kadar IVF ile aynı şekildedir. Aspirasyondan 5 saat sonra her oosite bir sperm enjekte edilir. Sperm enjekte edilmeden önce seminal plazmadan temizlenir ve polivinil polipirrolidon (PVPP) içerisine yerleştirilir. Bu medyum spermelerin yavaşlamasını ve mikropipet ile alınabilmesini sağlar. Sperm kuyruk kısmı ise enjeksiyondan sonra migrasyonunu engellemek için kesilir.

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

GIFT, 1983 yılında Dr.Ricardo Asch tarafından San Antonio da geliştirilmiştir[139]. Genel olarak klinik uygulamalar OPU aşamasına kadar IVF ile aynıdır. OPU yapıldıktan sonra vakit kaybetmeden hazırlanan sperm ile karıştırılarak fallop tüpüne verilir. GIFT, IVF den daha az laboratuvar koşulu ve deneyim gerektirir. Ancak genel anestezi ve laparoskopi riskleri mevcuttur. ZIFT ise IVF sonucunda elde edilen zigotun fallop tüpüne yerleştirilmesidir.

Bu uygulamalar için en azından bir tane normal açık fallop tüpü gereklidir. Açıklanamayan infertilite hastalarının çoğu bu işlemde fayda görürler. İnançları nedeniyle laboratuvar ortamında fertilizasyon istemeyen çoğu hastada GIFT iyi bir seçenek gibi görünmektedir. IVF olanaklarının ve deneyimlerinin oldukça fazlaştığı çağımızda GIFT ve ZIFT uygulamaları oldukça azalmıştır[140].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma, Ocak 2017 ile Eylül 2019 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 veritabanından elde edildi.

3.2.Araştırma Evreni ve Örnekleme

Çalışma evrenini Ocak 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde tedavi görmüş 793 hasta oluşturmaktadır.

3.3.Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

Ocak 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde tedavi görmüş infertil hastaların demografik özellikleri çıkarıldı (Yaş, BMI, Sigara ve alkol kullanımı, infertilite süresi ,infertilite nedenleri).

Hastaların kliniğe başvurusunda rutin olarak bakılan ve over rezervini değerlendirmek için kullanılan parametreler dökümente edildi. Bu parametreler, mensin 2. veya 3. gününde transvajinal ultrasonografi ile bakılan bazal antral folikül sayısı ile yine mensin 2. veya 3. gününde venöz kandan bakılan FSH, E2, AMH gibi laboratuvar değerlerini içermektedir.

Tedavi sürecinde kullanılan gonadotropinlerin başlangıç dozu, toplam doz, tedavi süresi ve tedavi süresince oluşan peak E₂ değerleri kaydedildi.

Tedavi sonunda elde edilen; toplam oosit sayısı, fertilizasyon oranı, klinik gebelik ve canlı doğum oranları kaydedildi.

Veriler elde edildikten sonra demografik verilerin ve over rezerv testlerinin (bazal antral folikül sayısı, FSH, E₂, AMH) tek başlarına ve kombinasyonlarının IVF tedavisi sonucuna etkileri araştırıldı.

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

Verilerin analizi IBM SPSS 26 paket programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait özet değerler ortalama \pm standart sapma, nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılmayan nicel değişkenler arası ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile araştırıldı. Nitel değişkenler arası ilişki ise ki kare analizleri ile incelendi. Overyan yanıtını etkileyen faktörler lojistik regresyon analizi ile araştırıldı. Overyan yanıtın sınıflandırılmasında kullanılmak üzere önerilen belirteçlerin eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük ve kesim noktası değerleri ROC Eğrisi Analizi ile elde edildi. Analiz sonucu $P < 0.05$ olan durumlar anlamlı 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 12.05.2020 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 Merkezinde IVF tedavisi yapılan hastalarda demografik verilerin ve mens 2-3.gün FSH, E2, AMH ile toplam bazal antral folikül sayısı değerlerinin ovaryen yanıt ile ilişkisinin incelendiği 793 hastada gerçekleştirilmiştir. Bu genel popülasyonun arasından çeşitli nedenlerle siklus veya OPU iptali gerçekleşen vakalar istatistik dışına çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen popülasyon (n=657) OPU işlemi sonucu elde edilen oosit sayısına göre ikiye ayrıldı. Üç ve altında oosit elde edilen grup düşük ovaryen yanıt grubu, dört ve üzerinde oosit elde edilen grup normal ovaryen yanıt grubu olarak belirlendi. Bu iki grup demografik özellikler, over rezerv testleri, tedavi ve sonuçlar açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucu ovaryen yanıtta etki eden parametreler tek tek ve kombinasyonlar halinde analiz edildi.

Popülasyonun genel özelliklerine göre; ortalama yaş 31 ± 5 yıl, ortalama BMI $25,28 \pm 11,88$ kg/m², ortalama infertilite süresi $5,04 \pm 3,72$ yıl, ortalama alkol kullanım oranı %1,6, ortalama sigara kullanımı %20,1 idi. Tablo 4'te iki grubun genel demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 4. Demografik Özellikler

	NORMAL OVARYEN YANIT	DÜŞÜK OVARYEN YANIT	P DEĞERİ
Yaş	31 ± 5	34 ± 5	<0,001
BMI	25,35 ± 13,59	26,02 ± 4,63	0,02
İnfertilite süresi(yıl)	3,46 ± 4	5,74 ± 5,08	0,91
Alkol Kullanımı(%)	1,9	0	0,1
Sigara Kullanımı(%)	18,9	27,1	0,086
HASTA SAYISI	561	96	

Over rezerv testlerine göre kıyaslandığında tüm grubun ortalama FSH değeri $7,34 \pm 3,25$ mIU/mL, ortalama E₂ değeri $51,26 \pm 37,63$ pg/mL, ortalama bazal antral folikül sayısı $14,81 \pm 9,23$, ortalama AMH değeri $3,72 \pm 3,85$ ng/mL olarak hesaplandı. Tablo 5’te iki grubun over rezerv testlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 5. Over rezerv testlerinin karşılaştırılması

	NORMAL OVARYEN YANIT	DÜŞÜK OVARYEN YANIT	P DEĞERİ
Gün 2-3 FSH (mIU/mL)	$6,99 \pm 3,02$	$9,01 \pm 4,07$	<0,001
Gün 2-3 E ₂ (pg/mL)	$52,33 \pm 38,62$	$45,04 \pm 29,50$	0,19
Gün 2-3 Antral Folikül Sayısı	$15,68 \pm 9,06$	$9,26 \pm 7,7$	<0,001
AMH (ng/mL)	$4,11 \pm 3,83$	$1,73 \pm 3,18$	<0,001
HASTA SAYISI	561	96	

Tedavi sırasında bakılan parametrelere göre ortalama gonadotropin başlangıç dozu $227,08 \pm 143,45$ IU, ortalama pik E₂ değeri $487,25 \pm 342,44$ ng/mL, ortalama gonadotropin uygulama süresi $8,86 \pm 1,64$ gün, ortalama gonadotropin toplam dozu $1946,66 \pm 762,15$ IU olarak kaydedildi. Tablo 6’da iki grubun tedavi parametreleri verilmiştir.

Tablo 6. Tedavi parametreleri

	NORMAL OVARYEN YANIT	DÜŞÜK OVARYEN YANIT	P DEĞERİ
KOH başlangıç dozu	$219,09 \pm 157,14$	$275,78 \pm 69,13$	<0,001
KOH 5.gün E ₂ (Pik)	$522,95 \pm 351,05$	$296,67 \pm 197,03$	<0,001
KOH uyg. süresi	$8,94 \pm 1,54$	$8,61 \pm 1,99$	0,019
KOH toplam doz	$1880,96 \pm 735,35$	$2340,76 \pm 793,33$	<0,001
HASTA SAYISI	561	96	

Tedavi sonuçları incelendiğinde ortalama toplam oosit sayısı $7,95 \pm 4,3$, ortalama fertilizasyon oranı $\%86 \pm 27$, ortalama klinik gebelik oranı $\%37$ ve ortalama canlı doğum oranı $\%24,4$ olarak bulunmuştur. Tablo 7’de iki grubun tedavi sonuçları gösterilmiştir.

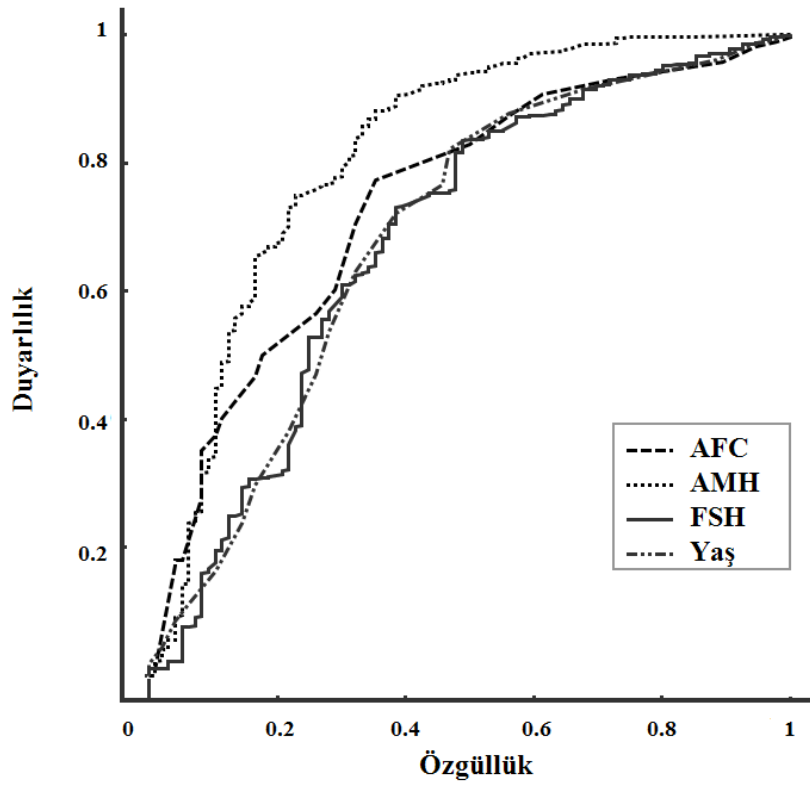
Tablo 7. Tedavi sonuçları

	NORMAL YANIT	OVARYEN DÜŞÜK YANIT	OVARYEN P DEĞERİ
Toplam oosit sayısı	8,92 ± 3,85	2,11 ± 0,96	<0,001
Fertilizasyon oranı(%)	87 ± 26	78 ± 38	0,21
Klinik gebelik(%)	38,3	26,7	0,106
Canlı doğum(%)	26,5	11,5	0,02
HASTA SAYISI	561	96	

Over rezerviyle ilgili parametreler, ovaryen yanıtı predikte etme gücü açısından univariate lojistik regresyon analizine tabi tutuldu. Tablo 8’de univariate lojistik regresyon analizi gösterilmektedir. Şekil 4’ ise istatistiksel olarak anlamlı olan dört parametrenin ROC eğrisi gösterilmektedir.

Tablo 8. Over rezerv testlerinden ovaryen yanıtı etki eden parametrelerin univariate lojistik regresyon analizi

	ODDs ORANI (%95 CI)	P DEĞERİ	ROC AUC
Yaş	0,902(0,855-0,953)	<0,001	0,687
FSH	0,917(0,865-0,972)	0,004	0,686
E2	1(0,999-1,001)	0,859	0,532
Antral folikül sayısı	1,054(1,011-1,099)	0,014	0,74
AMH	1,234(1,063-1,432)	0,006	0,817



Şekil 4. İstatistiksel olarak anlamlı olan dört parametrenin (AFC, AMH, FSH, Yaş) ROC eğrisi

Parametreler kombinasyonlar halinde basamak olarak ovaryen yanıtı predikte etme gücü açısından multivariate lojistik regresyon analizine tabi tutuldu. Ayrırımsama gücü en yüksek olan basamaktaki kombinasyon tespit edildi. Bu kombinasyon hastaların yaşını, bazal antral folikül sayısını, FSH ve AMH değerlerini içermektedir (tablo 9).

Tablo 9. Over yanıt skorunda kullanılan parametrelerin multivariate lojistik regresyon analizi ile elde edilmesi

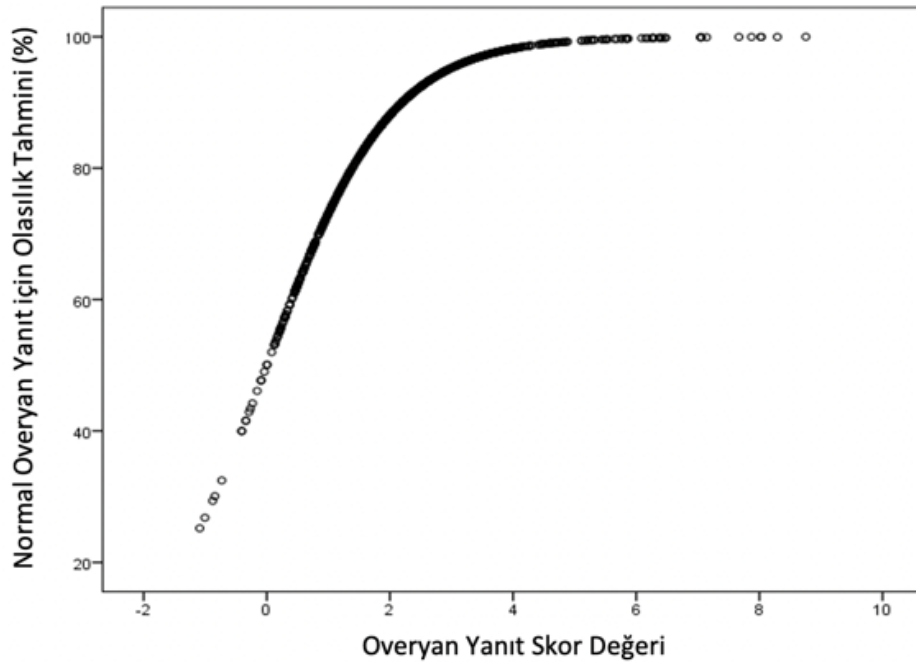
	ODDs ORANI (%95 CI)	P DEĞERİ
Yaş	0,901(0,854-0,952)	<0,001
Antral Folikül Sayısı	1,055(1,012-1,1)	0,012
FSH	0,917(0,865-0,972)	0,004
AMH	1,241(1,070-1,439)	0,004

Yukarıda elde edilen ayırimsama gücü en yüksek olan kombinasyon lojistik regresyon analizi kullanılarak formülize edildi. Günlük pratikte kolayca uygulanabilecek bu formül OYS (Over yanıt skoru) olarak isimlendirildi. Bu formüle göre veriler girildikten sonra elde edilen skor, IVF tedavisi sonucu şekil 5'te karşılık gelen normal over yanıtı için olasılık tahmin değerini (OPU ile dört ve üzerinde oosit elde etme olasılığı) vermektedir. Örneğin kliniğe 25 yaşında, 10 adet antral folikülü olan, FSH değeri 4 ve AMH değeri 3 olan infertil hasta başvurmuş olsun. Bu veriler formüle girildiğinde elde edilen OYS 2,85 değeri grafiğe yerleştirildiğinde yaklaşık %90 olasılıkla IVF tedavisi sonucunda 4 ve üzeri oosit elde edilebileceğini göstermektedir.

Over Yanıt Skoru = $4,466489 - (0,098564 * \text{yaş}) + (0,054813 * \text{AntralFolSay}) - (0,090482 * \text{bazalFSH}) + (0,221710 * \text{AMH})$. Şekil 5'te formül ve olasılık grafiği gösterilmiştir.

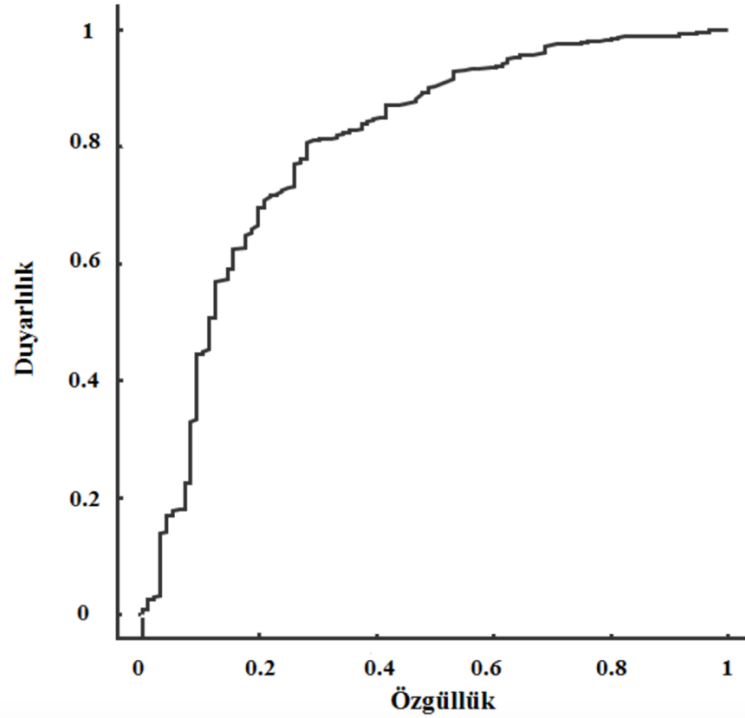
Over yanıtı olasılık değeri

$$= \frac{e^{(4.466489 - 0.098564x\text{yaş} + 0.054813x\text{AntralFolSay} - 0.090482x\text{bazalFSH} + 0.221710x\text{AMH})}}{1 + e^{(4.466489 - 0.098564x\text{yaş} + 0.054813x\text{AntralFolSay} - 0.090482x\text{bazalFSH} + 0.221710x\text{AMH})}}$$



Şekil 5. Over yanıtı olasılık değeri formülü ve grafiği

Bu dört parametresinin birleşimi ile oluşturulan over yanıt skorunun ROC eğrisi şekil 6’da gösterilmiştir. Tablo 10 ve 11’de ise OYS’nin duyarlılık, özgüllük ve normal ovaryen yanıtı (dört ve üzeri oosit) elde etmek için önerilen cut-off kombinasyonu gösterilmektedir.



Şekil 6. Over yanıt skoru ROC eğrisi

Tablo 10. Şekil 6’deki verilen yanıt skoru için istatistiksel değerler

Area under the ROC curve (AUC)	0,804
Standart Sapma	0,0270
%95 Güven Aralığı	0,772-0,834
P değeri	<0,0001

Tablo 11. Normal ovaryen yanıtı (dört ve üzeri oosit) elde edebilmek için önerilen optimal cut-off kombinasyonu

Yaş<33	Antral folikül sayısı>9	FSH<8.25	AMH>1.74
--------	-------------------------	----------	----------

5.TARTIŞMA

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezinde IVF tedavisi gören hastalarda gerçekleştirildi. Hastaların başvurusundan itibaren demografik verileri, over rezerv testleri, takip ve tedavi parametreleriyle tedavi sonuçları kaydedildi. Özellikle over rezervini gösteren parametreler ile IVF tedavisi sonucunda elde edilen oosit sayıları arasında ilişki kuruldu.

Çalışmamızda düşük ovaryen yanıtı sahip grubun ortalama yaşı 34 , normal ovaryen yanıtı sahip grubun ortalama yaşı ise 31 idi (Tablo 4). Ovaryen yanıtı etkileri ayrı olarak ele alındığında istatistiksel olarak değerli bir parametre olan yaşın normal ovaryen yanıtı etkisi açısından ayırım gücünün de yüksek olduğu tablo 8’de görülmektedir. Yine diğer rezerv testleri ile yaşın kombinasyonu tablo 9’da gösterildiği gibi daha yüksek ayırım gücüne sahiptir. Normal ovaryen yanıt elde edebilmek için yaptığımız kombinasyonlar içinde kestirim alındığında ideal yaş 33’ün altıdır (Tablo 11). Yaş artışı ile IVF başarısı arasındaki ters orantı ART başlangıcından beri en iyi bilinen gerçeklerden biridir. İnfertil hastaların tedavi öncesi başvuru süreci ve tedavi boyunca geçirilen sürenin, hastaların over rezervinin azalmasında önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz. Genel olarak düşük ovaryen yanıtı neden olan durumlar heterojenite göstermekle birlikte, birçok çalışmada yaş artışı ile over rezervinin, ovaryen yanıtın ve gebelik oranlarının azaldığına ilişkin fikir birliği bulunmaktadır[141-143]. Düşük ovaryen yanıtı sahip olgularda bile eğer hasta genç ise yüksek gebelik oranları görülebilir[144-147]. Bu gözlem yaş ile birlikte anöploidinin artışı ile de açıklanabilir[148].

Çalışmamızda normal ovaryen yanıt elde edilen grubun BMI ortalaması, düşük ovaryen yanıt elde edilen grubun BMI ortalamasına kıyasla istatistiksel olarak daha düşüktü (Tablo 4). Zhang ve ark.[149] geniş kohort çalışmalarında IVF sikluslarındaki fazla kilolu kadınlarda (BMI>25 kg/m²), normal kilolu kadınlara göre daha az oosit elde edildiğini gösterdiler. Bu duruma neyin tam olarak neden olduğu bilinmemekle birlikte obezitede yükselen serum leptin seviyelerinin teka ve granüloza hücrelerinde ovaryen steroidogenezi ihhabe ettiği düşünülmektedir[150]. Ayrıca obez kişilerde yükselen IGF-1 seviyesinin de teka hücrelerinde androjen seviyelerini arttırarak

granüloza hücre apoptozuna yol açtığı, artan androjenlerin de periferik yağ dokusundaki aromataz aktivitesi ile östradiole dönüştüğü bunun da gonadotropin seviyelerini baskıladığı gösterilmiştir[151].

Over rezervini değerlendirmek için yapılan birçok çalışma mevcuttur[152-154]. AMH, FSH, antral folikül sayısı gibi parametrelerin çoğunlukla birbirine üstünlüğü bulunmamakla birlikte bazı yayınlarda birbirlerine üstün olduğu gösterilmiştir[125, 154, 155].

Bazal FSH ve E2 değerleri over rezervini belirlemede kullanışlı belirteçlerdir[156, 157]. Jurema ve ark.[158], normal ovaryen yanıt ve yüksek klinik gebelik oranına sahip grupta bazal FSH ve E2 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde çok daha düşük olduğunu gösterdiler. Ayrıca düşük over yanıtına sahip grupta FSH seviyelerinin ortalama 8 IU/mL'nin üzerinde olduğuna işaret ettiler. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde düşük over yanıtına sahip grubun ortalama FSH değeri $9,01 \pm 4,07$ IU/mL, normal ovaryen yanıtına sahip grubun ortalama FSH değeri ise $6,99 \pm 3,02$ IU/mL olarak bulundu (Tablo 5). Çalışmamızda normal over yanıtını elde etmek için yapılan çoklu parametrelerin kombinasyonunda ideal FSH cut-off değeri 8,25 IU/mL olarak bulundu (Tablo 11).

Bancsi ve ark.[159], antral folikül sayısının ovaryen yanıtı tahmin etmede tek başına en iyi prediktör olduğunu gösterdiler. Antral folikül sayısının AMH ve inhibin B ile kombinasyonu prediksyonun gücünü arttırıyordu. Aynı şekilde birkaç çalışma da antral folikülü tek başına en iyi prediktör olarak gösterirken, diğer biyomarkerler ile kombinasyonlarının daha kullanışlı olacağını belirttiler[142, 160]. Çalışmamızda antral folikül sayısı, normal ovaryen yanıtına sahip grupta istatistiksel anlamlı olmak üzere çok daha yüksek olarak bulundu. Düşük ovaryen yanıtına sahip grubun ortalama antral folikül sayısı 9, normal ovaryen yanıtına sahip grubun ortalama antral folikül sayısı ise 16 idi (Tablo 5). Over rezerv belirteçleri tek tek ele alındığında antral folikül sayısı yüksek ayırım değerine sahip gözükmekte ancak diğer belirteçlerin eklenmesiyle ayırım gücü artmaktadır (Tablo 9).

AMH salgılanması gebeliğin üçüncü trimesterından itibaren başlamasına karşın bundan çok daha önce serumda saptanabilir. Erken foliküler gelişimde çok

önemli rol oynamaktadır. Granüloza hücrelerinden salgılanmakta ve reproduktif çağ boyunca bu salınım devam etmektedir. AMH seviyeleri, menstrüel sikluslar başladıktan sonra foliküllerin stimülasyonuna ve korpus luteumdan salınımının azalmasına bağlı olarak minimal fluktuasyonlar gösterebilir[161, 162]. Ancak AMH seviyelerinin gonadotropin seviyelerinden bağımsız olması onu over rezerve testleri arasında eşsiz kılar[163]. Fıçıcıoğlu ve ark.[164] over rezerv belirteçleri tek tek ele alındığında AMH'ın en iyi ovaryen yanıt prediktörü olduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde AMH en iyi prediktör olarak görünmektedir (Tablo 8). Düşük ovaryen yanıtı sahip grubun ortalama AMH değeri $1,73 \pm 3,18$ ng/mL, normal ovaryen yanıtı sahip grubun ortalama AMH değeri ise $4,11 \pm 3,83$ ng/mL idi (Tablo 5).

Bancsi ve ark.[159] over rezerv testlerinin kombinasyonunun ovaryen yanıt tahmininde kullanılabileceğini ve klinik pratiğe geçirilebileceği konusunda çalıştılar. Çalışmalarında yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip kombinasyonlarında; AMH, antral folikül sayısı, FSH ve inhibin-B değerlerini kullandılar. Çalışmamız klinik pratiğe yönelik formülasyonları ile birçok çalışmadan ayrılmaktadır (Şekil 5). Çalışmanın özgün bir başka yönü ise infertil kadın yaşının normal ovaryen yanıt elde edilmesi için prediktif değer olarak kullanılmasıdır. Formülasyon içinde bulunan FSH, AMH, antral folikül sayısı ve yaş değerleri henüz infertilite tedavisine başlamadan kolayca elde edilmektedir. Bu formül ile elde edilen normal ovaryen yanıt elde etme olasılığı sayesinde, infertil çiftlere tedavi öncesi yol gösterebilecek somut veriler ortaya kondu. Bu sayede çiftlerin tedavi maliyetlerini ve tedavinin başarılı olma şansını tekrar gözden geçirebilmesi, hekim ile hasta ilişkisinin sağlam temeller üzerine kurulması amaçlandı.

Çalışmada kullanılan veriler çoğunlukla belirli demografik özellikteki popülasyondan elde edildi. Irk, etnisite, yaşanan coğrafik bölge, genetik polimorfizm gibi özelliklerin IVF yanıtında değişiklikler oluşturduğu düşünülmektedir[165-168]. Ayrıca laboratuvar parametrelerinin ölçüm yöntemi, saklama koşulları, ölçüm cihaz ve kitlerindeki değişiklikler dolayısıyla çalışmalar arasında farklar görülebilir[169-171]. Bu nedenle her infertilite kliniğinin prediksyon açısından kendi verilerini kullanmasının en doğru yaklaşım olduğuna inanmaktayız.

Over rezervinin tespiti IVF hastalarında danışmanlık verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır[172, 173]. Özellikle AMH, FSH ve antral folikül sayıları; over rezervinin tahmininde en etkin parametreler gibi görünmektedir[125, 153, 154, 159]. Hasta yaşının artması ile over rezervinin azaldığı bilinen bir diğer gerçektir. Over rezervi yeterli görünse dahi bilinen başka sebeplerden ötürü ilerleyen yaşla birlikte gebelik oranları azalmaktadır[148, 174-176]. Over rezervini gösteren belirteçlerin kombine kullanımını ovaryen yanıtı tahmin etmede ve IVF hastalarına danışmanlık vermede en iyi yol olarak gözükmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Değerlendirdiğimiz tüm faktörleri irdeleyerek ovaryen rezervi tanımada nelerin önemli olduğunu gördük. Böylece bize başvuran hastalarda neleri değerlendirmemiz, nelere dikkat etmemiz gerektiğini ortaya koyduk. Geliştirdiğimiz over yanıt skoru sayesinde infertilite tedavisine başlamadan çiftlere somut bilgiler verilmesi açısından önemli veriler elde ettik. Ayrıca çalışmamız over rezerv testlerinin infertilitedeki önemini bir kez daha gösterdi ve bu hasta grubuna nasıl yaklaşacağımız ve bunların tedavisinde nasıl bir yol alacağımız konusunda değerli veriler elde ettik.

Çalışmamıza göre; yaş over rezervi açısından önemli bir prediktördür ve diğer over rezerv belirteçleri gibi over rezervini tahmin etmede kullanılabilir. AMH over rezerv testleri içerisinde, IVF siklusları sonucundaki overyan yanıtı değerlendirmede en iyi belirteç olarak gözükmektedir. Geliştirdiğimiz over yanıt skorunun bileşenleri; yaş, AMH, FSH ve antral folikül sayısı olarak belirlenmiştir ve yüksek ayrımsama gücü ile günlük pratikte kolayca uygulanabilecek özellikte olması nedeniyle infertilite tedavisinde önemli bir yere sahip olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S60.
2. Gnoth, C., *Infertility: definitions and strategies*. Minerva Ginecol. febrero de, 2012. **64**(1): p. 31-9.
3. Jenkins, J., et al., *European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal'*. Human Reproduction, 2004. **19**(12): p. 2687-2688.
4. Jungwirth, A., et al., *European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update*. European Urology, 2012. **62**(2): p. 324-332.
5. Aflatoonian, A., et al., *A new classification for female infertility*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2011. **38**(4): p. 379-81.
6. Gleicher, N., V.A. Kushnir, and D.H. Barad, *Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2015. **13**(1): p. 34.
7. Marc A. Fritz, L.S., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 2014, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. p. 1137-1413.
8. Vander Borgh, M. and C. Wyns, *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. Clin Biochem, 2018. **62**: p. 2-10.
9. Larsen, U., *Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa*. International journal of epidemiology, 2000. **29**(2): p. 285-291.
10. Tzonou, A., et al., *Induced abortions, miscarriages, and tobacco smoking as risk factors for secondary infertility*. Journal of epidemiology & community health, 1993. **47**(1): p. 36-39.
11. Navot, D., et al., *Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation*. Fertility and sterility, 1994. **61**(1): p. 97-101.

12. Dunson, D.B., B. Colombo, and D.D. Baird, *Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle*. Human reproduction, 2002. **17**(5): p. 1399-1403.
13. Fraietta, R., D.S. Zylberstejn, and S.C. Esteves, *Hypogonadotropic hypogonadism revisited*. Clinics, 2013. **68**: p. 81-88.
14. Goswami, D. and G.S. Conway, *Premature ovarian failure*. Hormone Research in Paediatrics, 2007. **68**(4): p. 196-202.
15. Zepiridis, L.I., G.F. Grimbizis, and B.C. Tarlatzis, *Infertility and uterine fibroids*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2016. **34**: p. 66-73.
16. Irvine, D.S., *Epidemiology and aetiology of male infertility*. Human reproduction, 1998. **13**(suppl_1): p. 33-44.
17. Makker, K., A. Agarwal, and R. Sharma, *Oxidative stress & male infertility*. Indian Journal of Medical Research, 2009. **129**(4): p. 357.
18. *Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1992. **820**: p. 1-111.
19. Santoro, N., M. Filicori, and W.F. Crowley Jr, *Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone*. Endocrine reviews, 1986. **7**(1): p. 11-23.
20. Ackerman, K.E., et al., *Cortisol secretory parameters in young exercisers in relation to LH secretion and bone parameters*. Clinical endocrinology, 2013. **78**(1): p. 114-119.
21. Perkins, R.B., J.E. Hall, and K.A. Martin, *Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability, and response to neurotransmitter modulation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(6): p. 1905-1911.
22. Hull, M., *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies*. Gynecological Endocrinology, 1987. **1**(3): p. 235-245.

23. ESHRE, T.R. and A.-S.P.C.W. Group, *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2004. **81**(1): p. 19-25.
24. Fauser, B. and A.M. van Heusden, *Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences*. Endocrine reviews, 1997.
25. Baker, T., *Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1971. **110**(5): p. 746-761.
26. Richardson, S.J., V. Senikas, and J.F. Nelson, *Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **65**(6): p. 1231-1237.
27. Westhoff, C., P. Murphy, and D. Heller, *Predictors of ovarian follicle number*. Fertility and sterility, 2000. **74**(4): p. 624-628.
28. Broekmans, F., M. Soules, and B. Fauser, *Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences*. Endocrine reviews, 2009. **30**(5): p. 465-493.
29. Nelson, L.M., et al., *Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(5): p. 1470-1475.
30. Nelson, L.M., *Primary ovarian insufficiency*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(6): p. 606-614.
31. Seppälä, M., T. Ranta, and E. Hirvonen, *Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency*. Lancet, 1976. **1**(7953): p. 229-30.
32. Giudice, L.C., *Endometriosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(25): p. 2389-2398.
33. Prescott, J., et al., *A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility*. Human reproduction, 2016. **31**(7): p. 1475-1482.

34. Macer, M.L. and H.S. Taylor, *Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility*. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 2012. **39**(4): p. 535-549.
35. Bulun, S.E., *Endometriosis*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(3): p. 268-79.
36. Gupta, S., et al., *Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility*. *Fertility and sterility*, 2008. **90**(2): p. 247-257.
37. Holoch, K.J. and B.A. Lessey, *Endometriosis and infertility*. *Clin Obstet Gynecol*, 2010. **53**(2): p. 429-38.
38. Toya, M., et al., *Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer*. *Fertility and sterility*, 2000. **73**(2): p. 344-350.
39. Weström, L., et al., *Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results*. *Sexually transmitted diseases*, 1992. **19**(4): p. 185-192.
40. Weström, L., *Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1980. **138**(7): p. 880-892.
41. Meyer, W., et al., *Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity*. *Human reproduction (Oxford, England)*, 1997. **12**(7): p. 1393-1398.
42. Van Voorhis, B.J., et al., *Is removal of hydrosalpinges prior to in vitro fertilization the standard of care?* 2019.
43. Simpson, J., et al., *Principles of human embryology and teratogenesis*. *Genetics in Obstetrics and Gynecology*. New York, Grune & Stratton, 1982.
44. Simpson, J., *Disorders of Sexual Differentiation: Etiology and Clinical Delineation*. New York, 1976. Academic Press, Inc.

45. Christensen, R.B., A.M. Matsumoto, and W.J. Bremner, *Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism with Anosmia (Kallmann's Syndrome)*. *The Endocrinologist*, 1992. **2**(5): p. 332-340.
46. de Roux, N., et al., *A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor*. *New England Journal of Medicine*, 1997. **337**(22): p. 1597-1603.
47. Layman, L.C., et al., *Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism*. *Nature genetics*, 1998. **18**(1): p. 14-15.
48. Aittomäki, K., et al., *Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure*. *Cell*, 1995. **82**(6): p. 959-968.
49. Phillip, M., et al., *Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the β -subunit of follicle-stimulating hormone*. *New England Journal of Medicine*, 1998. **338**(24): p. 1729-1732.
50. Toledo, S., et al., *An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46, XX female*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. **81**(11): p. 3850-3854.
51. Clement, K., et al., *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. *Nature*, 1998. **392**(6674): p. 398-401.
52. De Roux, N., et al., *Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. **100**(19): p. 10972-10976.
53. Seminara, S.B., et al., *The GPR54 gene as a regulator of puberty*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **349**(17): p. 1614-1627.
54. Feng, R., et al., *Mutations in TUBB8 and human oocyte meiotic arrest*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **374**(3): p. 223-232.
55. Guttmacher, A.F., *Factors affecting normal expectancy of conception*. *Journal of the American Medical Association*, 1956. **161**(9): p. 855-860.

56. Wilcox, A.J., C.R. Weinberg, and D.D. Baird, *Timing of sexual intercourse in relation to ovulation—effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(23): p. 1517-1521.
57. Zinaman, M.J., et al., *Estimates of human fertility and pregnancy loss*. Fertility and sterility, 1996. **65**(3): p. 503-509.
58. Collins, J.A., et al., *Treatment-independent pregnancy among infertile couples*. New England Journal of Medicine, 1983. **309**(20): p. 1201-1206.
59. Zhao, Y., et al., *Clinical evaluation of female factor infertility*, in *Reproductive Endocrinology and Infertility*. 2010, Springer. p. 133-146.
60. Cousineau, T.M. and A.D. Domar, *Psychological impact of infertility*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2007. **21**(2): p. 293-308.
61. Hämmerli, K., H. Znoj, and J. Barth, *The efficacy of psychological interventions for infertile patients: a meta-analysis examining mental health and pregnancy rate*. Human reproduction update, 2009. **15**(3): p. 279-295.
62. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion*. Fertility and sterility, 2012. **98**(2): p. 302-307.
63. Grodstein, F., M.B. Goldman, and D.W. Cramer, *Body mass index and ovulatory infertility*. Epidemiology, 1994: p. 247-250.
64. Rich-Edwards, J.W., et al., *Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. **171**(1): p. 171-177.
65. Organization, W.H., *Recent advances in medically assisted conception: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]*. 1992: World Health Organization.
66. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, *Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends*. Fertility and sterility, 1991. **56**(2): p. 192-193.

67. Wathen, N., et al., *Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **288**(6410): p. 7-9.
68. Marik, J. and J. Hulka, *Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility*. Fertility and Sterility, 1978. **29**(3): p. 270-274.
69. Kerin, J.F., et al., *Incidence of the luteinized unruptured follicle phenomenon in cycling women*. Fertility and sterility, 1983. **40**(5): p. 620-626.
70. LeMAIRE, G.S., *The luteinized unruptured follicle syndrome: anovulation in disguise*. Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing, 1987. **16**(2): p. 116-120.
71. Coutifaris, C., et al., *Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status*. Fertility and sterility, 2004. **82**(5): p. 1264-1272.
72. Murray, M.J., et al., *A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women*. Fertility and sterility, 2004. **81**(5): p. 1333-1343.
73. Haney, A.F., *Endometrial biopsy: a test whose time has come and gone*. Fertility and sterility, 2004. **82**(5): p. 1295-1296.
74. Kazer, R.R., *Endometrial biopsy should be abandoned as a routine component of the infertility evaluation*. Fertility and sterility, 2004. **82**(5): p. 1297-1298.
75. De Crespigny, L.C., C. O'Herlihy, and H. Robinson, *Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1981. **139**(6): p. 636-639.
76. Broekmans, F., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Human reproduction update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
77. Olijve, W., et al., *Recombinat hormones: Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®)*. Molecular Human Reproduction, 1996. **2**(5): p. 371-382.

78. Abdalla, H. and M. Thum, *An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve*. Human Reproduction, 2004. **19**(4): p. 893-898.
79. Klein, N., et al., *Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(7): p. 2742-2745.
80. Hurt, K.J., et al., *The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
81. Drummond, A.E. and J.K. Findlay, *The role of estrogen in folliculogenesis*. Molecular and cellular endocrinology, 1999. **151**(1-2): p. 57-64.
82. Evers, J.L., et al., *Elevated levels of basal estradiol-17 β predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 1998. **69**(6): p. 1010-1014.
83. Licciardi, F.L., H.-C. Liu, and Z. Rosenwaks, *Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 1995. **64**(5): p. 991-994.
84. Smotrich, D.B., et al., *Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome*. Fertility and Sterility, 1995. **64**(6): p. 1136-1140.
85. Kousta, E., D. White, and S. Franks, *Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation*. Human Reproduction Update, 1997. **3**(4): p. 359-365.
86. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., *Use of clomiphene citrate in women*. Fertility and sterility, 2003. **80**(5): p. 1302-1308.
87. Hendriks, D.J., et al., *The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review*. Fertility and sterility, 2006. **86**(4): p. 807-818.

88. Jain, T., M.R. Soules, and J.A. Collins, *Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening*. Fertility and sterility, 2004. **82**(1): p. 180-185.
89. Broekmans, F.J., et al., *The antral follicle count: practical recommendations for better standardization*. Fertility and sterility, 2010. **94**(3): p. 1044-1051.
90. Hendriks, D.J., et al., *Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level*. Fertility and sterility, 2005. **83**(2): p. 291-301.
91. Hsu, A., et al., *Antral follicle count in clinical practice: analyzing clinical relevance*. Fertility and sterility, 2011. **95**(2): p. 474-479.
92. Durlinger, A., J. Visser, and A. Themmen, *Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone*. Reproduction, 2002.
93. Andersen, C.Y., et al., *Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles*. Human reproduction, 2010. **25**(5): p. 1282-1287.
94. Grynberg, M., et al., *Differential regulation of ovarian anti-müllerian hormone (AMH) by estradiol through α - and β -estrogen receptors*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(9): p. E1649-E1657.
95. Fritz, M.A. and L. Speroff, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 2012: lippincott Williams & wilkins.
96. Seifer, D.B., V.L. Baker, and B. Leader, *Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States*. Fertility and sterility, 2011. **95**(2): p. 747-750.
97. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. Human Reproduction, 2003. **18**(2): p. 323-327.

98. Tsepelidis, S., et al., *Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women*. Human reproduction, 2007. **22**(7): p. 1837-1840.
99. De Vos, M., P. Devroey, and B.C. Fauser, *Primary ovarian insufficiency*. The Lancet, 2010. **376**(9744): p. 911-921.
100. Ferraretti, A., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. Human reproduction, 2011. **26**(7): p. 1616-1624.
101. Goldman, M.B., et al., *A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T)*. Fertility and sterility, 2014. **101**(6): p. 1574-1581. e2.
102. Wiser, A., et al., *Ovarian stimulation and intrauterine insemination in women aged 40 years or more*. Reproductive biomedicine online, 2012. **24**(2): p. 170-173.
103. Harris, I.D., S.A. Missmer, and M.D. Hornstein, *Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women*. Fertility and sterility, 2010. **94**(1): p. 144-148.
104. Cohen, J., N. Chabbert-Buffet, and E. Darai, *Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2015. **32**(12): p. 1709-1712.
105. Merhi, Z., et al., *Determining an anti-Müllerian hormone cutoff level to predict clinical pregnancy following in vitro fertilization in women with severely diminished ovarian reserve*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2013. **30**(10): p. 1361-1365.
106. Buyuk, E., et al., *Elevated body mass index is associated with lower serum anti-müllerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve*. Fertility and sterility, 2011. **95**(7): p. 2364-2368.

107. Gleicher, N., A. Weghofer, and D.H. Barad, *Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation*. Reproductive biomedicine online, 2010. **21**(3): p. 360-365.
108. Gleicher, N., et al., *Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2009. **7**(1): p. 1-7.
109. Lu, Q., et al., *Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2014. **31**(4): p. 485-491.
110. Gleicher, N., et al., *Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR)*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2013. **30**(1): p. 49-62.
111. Gleicher, N. and D. Barad, "*Ovarian age-based*" stimulation of young women with diminished ovarian reserve results in excellent pregnancy rates with in vitro fertilization. Fertility and sterility, 2006. **86**(6): p. 1621-1625.
112. Kara, M., et al., *Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve?* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **173**: p. 63-65.
113. Yilmaz, N., et al., *Dehydroepiandrosterone supplementation improves predictive markers for diminished ovarian reserve: serum AMH, inhibin B and antral follicle count*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013. **169**(2): p. 257-260.
114. Check, J.H., et al., *Effect of embryo quality on pregnancy outcome following single embryo transfer in women with a diminished egg reserve*. Fertility and sterility, 2007. **87**(4): p. 749-756.
115. Kumbak, B., et al., *Young patients with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive treatments: a preliminary report*. Reproductive biomedicine online, 2005. **11**(3): p. 294-299.

116. Zhang, H.H., et al., *Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial*. Journal of ovarian research, 2014. **7**(1): p. 93.
117. Check, J., et al., *The effect of a rise or fall of serum estradiol the day before oocyte retrieval in women aged 40-42 with diminished egg reserve*. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, 2015. **42**(3): p. 282-284.
118. Jayaprakasan, K., et al., *Efficacy of dehydroepiandrosterone to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): a proof of principle randomised controlled trial protocol*. BMJ open, 2014. **4**(10).
119. Alviggi, C., et al., *A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept*. Fertility and sterility, 2016. **105**(6): p. 1452-1453.
120. Humaidan, P., et al., *The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome*. F1000Research, 2016. **5**.
121. Esteves, S.C., et al., *Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria—the why*. Frontiers in endocrinology, 2018. **9**: p. 461.
122. Polyzos, N.P., et al., *Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~ 15,000 women*. Fertility and sterility, 2018. **110**(4): p. 661-670. e1.
123. Drakopoulos, P., et al., *Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?* Human reproduction, 2016. **31**(2): p. 370-376.

124. La Marca, A., et al., *Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. Human reproduction update, 2010. **16**(2): p. 113-130.
125. Broer, S.L., et al., *The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count*. Fertility and sterility, 2009. **91**(3): p. 705-714.
126. Iliodromiti, S., et al., *The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature*. Human reproduction update, 2014. **20**(4): p. 560-570.
127. Dodson, W.C., et al., *Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization*. Fertility and sterility, 1987. **48**(3): p. 441-445.
128. Paulson, R.J., et al., *Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity*. Human reproduction (Oxford, England), 1997. **12**(4): p. 835-839.
129. Pundir, J., et al., *Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS?* Reproductive biomedicine online, 2012. **24**(1): p. 6-22.
130. Engmann, L., et al., *The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study*. Fertility and sterility, 2008. **89**(1): p. 84-91.
131. Iliodromiti, S., et al., *Consistent high clinical pregnancy rates and low ovarian hyperstimulation syndrome rates in high-risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: a retrospective multicentre study*. Human reproduction, 2013. **28**(9): p. 2529-2536.

132. Schnell, V., et al., *Effects of oocyte exposure to local anesthetics on in vitro fertilization and embryo development in the mouse*. Reproductive Toxicology, 1992. **6**(4): p. 323-327.
133. Edwards, R.G., P.C. Steptoe, and J.M. Purdy, *Fertilization and cleavage in vitro of preovulator human oocytes*. Nature, 1970. **227**(5265): p. 1307-1309.
134. Daya, S., *Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in vitro fertilization and embryo transfer: meta-analysis of clinical trials*. Human Reproduction, 1988. **3**(6): p. 731-734.
135. Asch, R.H., et al., *Preliminary experiences with gamete intrafallopian transfer (GIFT)*. Fertility and sterility, 1986. **45**(3): p. 366-371.
136. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R. and P.C.o.t.S.f.A.R. Technology, *Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2013. **99**(1): p. 44-46.
137. McKnight, K. and L.J. McKenzie, *Evaluation of infertility, Ovulation Induction and Assisted reproduction*, in *Endotext [Internet]*. 2016, MDText.com, Inc.
138. Poehl, M., et al., *CLINICAL ASSISTED REPRODUCTION: IVF-Patients With Nonmale Factor "To ICSI" or "Not to ICSI" That is the Question?* Journal of assisted reproduction and genetics, 2001. **18**(4): p. 207-210.
139. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(3): p. 177-183.
140. Niederberger, C., et al., *Forty years of IVF*. Fertility and sterility, 2018. **110**(2): p. 185-324. e5.
141. Toner, J.P., *Age= egg quality, FSH level= egg quantity*. Fertility and sterility, 2003. **79**(3): p. 491.
142. Van Rooij, I., et al., *Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Human Reproduction, 2002. **17**(12): p. 3065-3071.

143. Scott, R., et al., *Infertility: Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age*. Human Reproduction, 1995. **10**(7): p. 1706-1710.
144. Roest, J., et al., *The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years*. Fertility and sterility, 1996. **66**(6): p. 969-973.
145. Hanoch, J., et al., *Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response*. Fertility and sterility, 1998. **69**(6): p. 1001-1004.
146. Lashen, H., et al., *Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile?* Human Reproduction, 1999. **14**(4): p. 964-969.
147. Biljan, M., et al., *The outcome of IVF–embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less*. Human Reproduction, 2000. **15**(10): p. 2140-2144.
148. Wu, J., L. Zhang, and X. Wang, *Maturation and apoptosis of human oocytes in vitro are age-related*. Fertility and sterility, 2000. **74**(6): p. 1137-1141.
149. Zhang, D., et al., *Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women*. Gynecological Endocrinology, 2010. **26**(5): p. 325-332.
150. Spicer, L.J., *Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction*. Domestic animal endocrinology, 2001. **21**(4): p. 251-270.
151. Metwally, M., T. Li, and W. Ledger, *The impact of obesity on female reproductive function*. Obesity Reviews, 2007. **8**(6): p. 515-523.
152. Anckaert, E., et al., *The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments*. Human Reproduction, 2012. **27**(6): p. 1829-1839.

153. Broer, S.L., et al., *The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2010. **22**(3): p. 193-201.
154. Arce, J.-C., et al., *Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients*. Fertility and sterility, 2013. **99**(6): p. 1644-1653. e1.
155. Broer, S.L., et al., *Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach*. Human reproduction update, 2013. **19**(1): p. 26-36.
156. Bukulmez, O. and A. Arici, *Assessment of ovarian reserve*. Current opinion in obstetrics and gynecology, 2004. **16**(3): p. 231-237.
157. Kwee, J., et al., *Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study*. Human Reproduction, 2003. **18**(7): p. 1422-1427.
158. Jurema, M.W., N.J. Bracero, and J.E. Garcia, *Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment of ovarian reserve improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles*. Fertility and sterility, 2003. **80**(5): p. 1156-1161.
159. Bancsi, L.F., et al., *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve*. Fertility and sterility, 2002. **77**(2): p. 328-336.
160. Fişicioğlu, C., et al., *The role of inhibin B as a basal determinant of ovarian reserve*. Gynecological endocrinology, 2003. **17**(4): p. 287-293.
161. Cook, C.L., et al., *Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles*. Fertility and Sterility, 2000. **73**(4): p. 859-861.
162. de Vet, A., et al., *Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging*. Fertility and sterility, 2002. **77**(2): p. 357-362.

163. Seifer, D.B., et al., *Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles*. *Fertility and sterility*, 2002. **77**(3): p. 468-471.
164. Fiçicioğlu, C., et al., *Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve*. *Fertility and sterility*, 2006. **85**(3): p. 592-596.
165. Dayal, M.B., et al., *Does ethnicity influence in vitro fertilization (IVF) birth outcomes?* *Fertility and sterility*, 2009. **91**(6): p. 2414-2418.
166. Humphries, L.A., et al., *Influence of race and ethnicity on in vitro fertilization outcomes: systematic review*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016. **214**(2): p. 212. e1-212. e17.
167. Bendikson, K., et al., *Ethnic background and in vitro fertilization outcomes*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005. **88**(3): p. 342-346.
168. Gleicher, N., et al., *Association of FMR1 genotypes with in vitro fertilization (IVF) outcomes based on ethnicity/race*. *PloS one*, 2011. **6**(4): p. e18781.
169. Rinehart, J.S., B.D. Bavister, and M. Gerrity, *Quality control in the in vitro fertilization laboratory: comparison of bioassay systems for water quality*. *Journal of in vitro fertilization and embryo transfer*, 1988. **5**(6): p. 335-342.
170. Gardner, D.K., et al. *Quality control in human in vitro fertilization*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
171. Reddy, V.R., et al., *The scientific basis of surgical glove selection in an in vitro fertilization laboratory*. *Journal of biomedical materials research*, 1999. **48**(4): p. 569-571.
172. Muttukrishna, S., et al., *Inhibin B and anti-Müllerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients?* *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2004. **111**(11): p. 1248-1253.
173. Vaiarelli, A., et al., *What is new in the management of poor ovarian response in IVF?* *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2018. **30**(3): p. 155-162.

174. Krieg, S.A., M.B. Henne, and L.M. Westphal, *Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies*. *Fertility and sterility*, 2008. **90**(1): p. 65-70.
175. Alder, E.M., et al., *Attitudes of women of reproductive age to in vitro fertilization and embryo research*. *Journal of biosocial science*, 1986. **18**(2): p. 155-167.
176. Nazemian, Z., et al., *The effect of age on in vitro fertilization outcome: is too young possible?* *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2011. **28**(2): p. 101-106.

