

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**ERKEN FOLİKÜLER FAZDAKİ FSH/LH ORANININ MATÜR  
OOSİT SAYISINA VE EMBRİYO GELİŞİMİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Özgür ARAT**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Zehra Sema Özkan**

**ELAZIĞ  
2015**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

\_\_\_\_\_  
Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan Anabilim Dalı tüm öğretim görevlilerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgilerinden faydalandığım ve tezimin hazırlanmasında bana baştan sona titizlikle yol gösteren, her aşamada değerli yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN' a,

Tezimin hazırlanmasında her aşamada samimiyetle yanımda olan ve motivasyonumu arttıran Dr. Behzat CAN'a,

Veri toplama sürecinde büyük özveriyle çalışmama katkı da bulunan Embriyolog Burcu GEZER hanımefendi şahsında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi'nin tüm değerli çalışanlarına,

Ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan beni maddi ve manevi olarak hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

İnvitro fertilizasyon (IVF) işlem öncesi, over rezervini göstermek için bazal serum folikülstimülan hormon (FSH), Estradiol (E2), inhibin-B, folikülstimülan hormon/lüteinizan hormon oranı (FSH/LH), antral follikül sayısı (AFS) gibi testler kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran hastaların bazal FSH/LH oranının IVF sonuçlarına etkilerini incelemektir.

Çalışmaya, 2012-2014 yılları arasında kliniğimizde IVF tedavisine alınan 648 hasta dahil edildi. Hastalar bazal FSH/LH oranına göre 2 gruba ayrılarak analiz edildi. Grup 1 (G1): FSH/LH<2,n=473, Grup 2 (G2): FSH/LH≥ 2,n=175.Hasta dosyalarından adetın 3. günü (D<sub>3</sub>) hormon profili, AFS, IVF etyolojisi, kadın yaşı, erkek yaşı, daha önceki deneme sayısı, IVF protokolü, kullanılan gonadotropin tipi ve dozu, total oosit sayısı (TOS), matür oosit sayısı (MOS), iki pronükleus embriyo skoru, transfer edilen embriyo sayısı, gebelik sonucu, gebelik akıbeti, insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyon günü E2 ve progesteron değerleri taranarak bilgisayar ortamına SPSS 21 programı ile aktarıldı.

G1 ve G2 demografik özellikleri açısından kıyaslandığında G2' de; D<sub>3</sub> FSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, AFS daha düşük, kadın ve erkek yaşları daha yüksekti. İnfertilite etyolojisi açısından G2' de azalmış over rezervi ve endometriozis anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken, erkek faktörü ve tubal faktör G1' de istatistiksel olarak daha yüksekti. G2' de kullanılan gonadotropin dozu daha yüksek, TOS ve MOS G1' de daha yüksek iken gebelik ve canlı doğum oranları her iki grupta benzerdi.

FSH/LH oranının IVF öncesi azalmış over rezervini göstermede kullanılabilecek makul bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Fakat FSH/LH oranının 2' nin üzerine çıkmasının IVF sonuçlarında gebelik ve canlı doğum oranlarına negatif bir etkisinin olmadığını görmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** FSH/LH oranı, IVF verileri, Overyan rezerv, Gebelik oranı

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECT OF FSH/LH RATIO IN THE EARLY FOLLICULAR PHASE ON NUMBER OF MATURE OOCYTES AND EMBRYO DEVELOPMENT

Before IVF procedure many tests including basal level of follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), inhibin B, ratio of follicle stimulating hormone to luteinizing hormone (FSH/LH) and antral follicle count are used. The purpose of our study is to determine the impact of the basal levels of FSH/LH ratio on success of IVF results.

648 patients were included in the study who underwent IVF treatment between 2012 and 2014. Patients were analysed by grouping into two according to their basal FSH/LH ratio. In group 1 (G1) FSH/LH ratio was smaller than 2 and constituted 473 patients and in group 2 (G2) FSH/LH ratio was bigger than 2 and constituted 175 patients. From the patient records day three hormone profile, antral follicle count, indication of in vitro fertilisation, ages of the partners, number of previous IVF cycles, IVF protocol, type and amount of the gonadotrophin used, total oocyte count (TOC), mature oocyte count (MOC), two pronucleus embryo score, transferred embryo count, result of pregnancy and E2 and progesterone levels on the day of hCG were obtained and transferred to computer by SPSS 21 programme.

When the two groups were compared according to demographic properties it is found that in G2 FSH level on day 3 were higher in statistically significant amount, antral follicle counts were lower and ages of male and female were higher. In G2 reduced ovarian reserve and endometriosis were found to be higher whereas male factor and tubal factor were more abundant as etiology in G1 which was high in statistically significant amount. Dose of the used gonadotrophin were higher in G2 but TOC and MOC were higher in G1. Pregnancy and live birth rate were similar in both groups.

We believe that FSH/LH ratio can be a reasonable parameter in showing the reduced ovarian reserve. We observed that the elevation of the level of FSH/LH ratio above 2 doesn't effect the rate of pregnancy and live birth rate negatively.

**Key Words:** FSH/LH ratio, IVF results, ovarian reserve, pregnancy rate

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Gilgiler	2
1.1. 1. Folikülogenezis ve Oosit Maturasyonu	2
1.1.1.1. Overin Yapısı ve Folikülogenezis	2
1.1.1.2. Oositin Büyüme-Gelişme ve Olgunlaşması	4
1.1.1.3. İki Hücre- iki gonadotropin sistemi	6
1.1.2. Over Rezerv Testleri	7
1.1.3. İnfertil çiftin değerlendirilmesi	11
1.1.3.1. Sperm yeterliliğinin değerlendirilmesi:	13
1.1.3.2. İnfertilite nedenleri	14
1.1.3.2.1. Oosit üretimindeki anormallikler	14
1.1.3.2.2. Anatomik faktörler	15
1.1.3.2.3. İmmunolojik faktörler:w	17
1.1.3.2.4. Sperm üretimindeki anormallikler	17
1.1.4. IVF Tedavi aşamaları	18
1.1.4.1.Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon	18
1.1.4.2. Luteal Faz Desteği	23
1.1.4.3. Monitorizasyon	23
1.1.4.4. Oosit Toplanması	24
1.1.4.5. Oosit Hazırlanması ve Kültürü	24
1.1.4.6. Embriyo Transferi	25

<b>2. MATERYAL VE METOD</b>	<b>26</b>
2.1. İn vitro fertilizasyon prosedürü	26
2.2. İstatistiksel Analiz	27
<b>3. BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>33</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>37</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>46</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Tüm vakaların gruplara göre demografik özellikleri	28
<b>Tablo 2.</b>	Tüm vakaların gruplara göre infertilite etyoloji dağılımı	29
<b>Tablo 3.</b>	Tüm vakaların gruplara göre overyan stimülasyon ve embriyoloji özellikleri	30
<b>Tablo 4.</b>	Tüm vakaların gruplara gebelik akıbetleri	31

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İki hücre iki gonadotropin teorisi

7

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AFC</b>	: Antral folikül sayısı
<b>AFS</b>	: Antral folikül Sayısı
<b>CC</b>	: Klomifen Sitrata
<b>CCCT</b>	: Klomifen sitrat challenge test
<b>E2</b>	: Erken foliküler faz östradiol
<b>EFORT</b>	: ekzojen FSH overyan rezerv test
<b>ET</b>	: Embriyo transferi
<b>FSH</b>	: Follikül stimulan hormon
<b>FSH FSH-HP</b>	: Yüksek Oranda Saflaştırılmış
<b>GAST</b>	: GnRH agonist Stimulasyon test
<b>GV</b>	: Germinal vezikül
<b>HCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin
<b>hMG</b>	: Human Menopozal Gonadotropin
<b>HMG</b>	: Human Menopozal Gonadotropin
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>MOS</b>	: Matür oosit sayısı
<b>MPF</b>	: Maturasyon başlatan faktör
<b>PG</b>	: Progesteron
<b>r-HCG</b>	: Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin
<b>t-LH r-LH</b>	: Rekombinan luteinizan hormon
<b>TOS</b>	: Total oosit sayısı
<b>VKİ</b>	: Vucüt kitle indeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YÜT</b>	: Yardımcı üreme teknikleri

## 1. GİRİŞ

Çiftlerin en az bir yıl süreyle hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen çocuk sahibi olamama durumu infertilite olarak tanımlanır. Primer infertilite, daha önce hiç gebelik oluşmama durumudur, sekonder infertilite ise canlı doğumla sonuçlanmayan ya da sonuçlanmasın, en az bir gebelik oluşmuş olma durumunu tanımlar. Bir menstrüel siklusta, gebelik oluşabilme olasılığına fekondabilite, bir siklusta canlı doğumla sonuçlanacak gebelik oluşma olasılığına ise fekondite denir.

Sağlıklı çiftlerde yapılan çalışmalarda ilk üç ay boyunca fekondabilite 0,25 iken, sonraki 9 ayda 0,11 olarak hesaplanmıştır. Bir yılın sonunda gebelik elde edemeyen çiftlerde ise tedavi edilmediği takdirde bu oran 0,00 ile 0,04 arasındadır (1). Sağlıklı çiftlerin %85-90'ının da birinci yılın sonunda gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, reproduktif dönemdeki çiftlerin %10-15'inde görülür (2). Ancak, 30'lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı gerçekleşir (3, 4).

Reproduktif yaşlanma, büyük oranda yaşla birlikte ortaya çıkan over fonksiyonlarındaki bazı değişikliklerle ilişkilidir. Folikül sayısında azalma, azalmış oosit kalitesi, menstrüel siklus düzenindeki değişiklikler ve azalmış aylık fekondite oranları birlikte ortaya çıkar. Folikül havuzunda ve oosit kalitesindeki azalmanın arkasında yatan mekanizmalar son zamanlarda yapılan endokrin, parakrin, genetik ve metabolik faktörlere yönelik çalışmalarla aydınlatılmaya başlanmıştır.

Gonadotropinlerin kullanımı sonucu multifoliküler gelişimi takiben çok sayıda embriyo transferi (ET) yardımcı üreme teknikleri (YÜT) başarısını artırmaktadır. Ancak %10 oranında tedaviye rağmen uygun sayıda follikül gelişimi olmayan ve 'kötü overyan yanıtı' olarak adlandırılan bir hasta grubu tanımlanmıştır. (5). Kötü overyan yanıtı bu hasta grubunda daha fazla siklus iptali, yetersiz veya az sayıda follikül gelişimi, düşük veya yavaş artan E<sub>2</sub> düzeyleri ve düşük gebelik oranları tesbit edilmektedir (6). Kötü overyan yanıtın literatürde ortak bir tanımı olmamasına rağmen nasıl tanımlanırsa tanımlansın İVF başarısını ve gebelik oranlarını düşürdüğü tanımlanmıştır. Bazal serum FSH, E<sub>2</sub>, inhibin-B, LH/FSH oranı, overyan hacim, antral follikül sayısı, overyan stromal kan akım hızı, klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist stimülasyon test (GAST), ekzojen FSH

overyan rezerv test (EFORT) over rezervini göstermek ve KOH'a verilen yanıtı ön görmek için son iki dekatta kullanılmaya başlanan over rezerv testleridir.

Günümüzde klinik olarak kullanılan testlerden hiçbirisinin tek başına over yanıtını öngörmeye yeterli olmadığı düşünülmektedir. Literatürde İVF tedavisine başlanan ve over rezerv testleri normal olan bir grup hastada over yanıtının beklendiği gibi olmaması sonucunda siklus iptalleri izlenmektedir.

Bu çalışmada erken foliküler fazdaki FSH/LH oranının matür oosit gelişimine etkisinin karşılaştırılması planlanmıştır. Ve infertilite sebeplerinin gruplar arası karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1. 1. Folikülogenezis ve Oosit Maturasyonu**

#### **1.1.1.1. Overin Yapısı ve Folikülogenezis**

Germ hücreleri gestasyonun 6-8. haftalarında hızlı mitotik aktiviteyle çoğalmaya başlar. Bu mitotik bölünme ile 16–20. haftalarda altı ile yedi milyon oogoniya oluşur. 6-7 milyon oogonia gonadın içerdiği maksimum oogonia sayısıdır. Germ hücre sayısı bu dönemden sonra sürekli azalacaktır. Oogoniaların bir kısmı atreziye uğrarlar. Atreziye uğramayan oogonialar ise ilk mayotik bölünmeyle profaz 1 evresinde oositlere dönüşürler. 1. mayozun profaz evresinde duraklayan oogonialar artık primer oosit olarak tanımlanır (7). Over medullasından orijin alan vasküler yapılar 18-20. haftalarda kortekse doğru ilerler. Bu ilerleme folikül yapımının başladığının işaretidir (8). Primordiyal folikül, mayozun profaz 1 evresinde duraklamış olan bir oosit ve onun etrafında bir bazal membran tarafından çevrelenen tek katlı öncül granuloza hücrelerinden meydana gelir. Doğumda her iki overde toplam 1-2 milyon primordiyal folikül bulunur. Bu sayı reproduktif dönemin başında 400 bin dir. Reproduktif dönemle birlikte her siklusta belli sayıda folikül gelişmeye başlar. Öncül granuloza hücrelerinden oluşan tabakanın küboidal granuloza hücre tabakasına dönüşmesi ile primer folikül teşekkül eder. Bu arada primer oositin salgılanan glikoproteinler sayesinde oosit etrafında koruyucu bir kılıf olan zona pellucida (ZP) nın oluşum aşaması başlar. Küboidal granuloza hücreleri sonrasında çok tabakalı hücrelere dönüşür. Bu arada ZP kalınlaşmaya başlar. Granuloza

hücrelerinin daha katlı tabaka alması ve folikülleri çevreleyen stromal hücrelerin teka denilen hücreleri oluşturmasıyla sekonder folikül meydana gelir. Teka hücreleri daha sonra teka eksterna ve interna olarak iki tabakalı bir oluşum halini alır. Teka Internada kan damarları bulunur. Teka eksterna ise over stroması ile devam eder. Bu folikül hücreleri arasında küçük hücreler arası boşluklar -Call Exner cisimcikleri izlenir. Bu aralıkların içerisinde foliküler sıvı bulunur. Bu sıvılar daha sonra birleşerek büyük bir boşluğu oluştururlar. Bu boşluk antrum olarak adlandırılır. Folikül duvarı ile oosit arasında kalan bir grup granuloza hücrelerine kumulus ooforus adı verilir. Graff folikülü (Preovulatar folikül) 15-20 mm çapında, antrumu olan, primer oositin çevresinde korona radiata denen ZP'ye sıkıca yapışmış tek sıralı granuloza derive hücreler içeren preovulatar foliküldür. Folikül hücrelerinin kendi arasında yaygın gap junctionlar bulunur. Folikül hücreleri ile oosit arasında da hem gap junctionlar hem de oluklu bağlantılar vardır. Bu bağlantılar aracılığı ile ovulasyondan 1-2 saat önce 1. mayoz tamamlanır ve bunun sonucunda sekonder oosit ve 1. polar cisim meydana gelir. Birinci polar cisim ZP ile oosit arasındaki perivitellin aralık denen aralığa atılır. Oositin büyüme evreleri içinde graff folikülündeki granuloza hücrelerinde follikül stimulan hormon (FSH) reseptörleri ile birlikte luteinizan hormon (LH) reseptörleri de oluşur. Graff folikülü ovaryum yüzeyine doğru yaklaşır ve stigma denilen bir çıkıntı oluşturur. LH piki ile teka eksterna ve tunika albugineadaki proteolitik etkinlik ile graff folikülü rüptüre olur. Ovule olan oosit fallop tüpleri tarafından tutulur. Geriye kalan folikülün bazal membranı yırtılır, folikül hücreleri büzülür, teka internadaki kan damarlarından antruma kan dolar ve pıhtı oluşur. Bu şekilde geçici bir yapı olan korpus hemorajikum meydana gelir. Daha sonra anjiogenezis olur ve bu boşluğa fibroblastlar, kollajen lifler ve fibrin dolar. Oluşan yapı korpus luteum (CL) olarak adlandırılır. Foliküler hücreler kazandıkları LH reseptörleri sayesinde lutein hücrelerine dönüşür ve steroid sentezleyen hücrelerin özelliklerini elde ederler. FSH ve LH etkisi ile progesteron (PG) ve östrojen salgılamaya başlarlar. Teka interna hücreleri de teka lutein hücrelerine dönüşerek LH etkisi ile androstenodion ve PG üretimine başlarlar. Foliküler lutein hücreleri, teka lutein hücrelerinin LH etkisi ile ürettikleri androstenodionu kullanarak kendilerindeki aromataz enzimi ile östradiol (E2) sentezi yaparlar. Çünkü foliküler lutein hücreleri E2 sentezini sağlayacak tüm

enzimleri içeriklerinde bulundurmazlar. CL büyümeye devam eder. Eğer fertilizasyon olmamışsa CL ovulasyondan yaklaşık 14 gün sonra atreziye uğramaya başlar. Fertilizasyon olmuşsa büyümesine devam ederek PG ve estrojen üretimini trofoblastik dokudan salgılanan hCG etkisi ile gebeliğin 9-10. haftasına kadar sürdürür. Eğer fertilizasyon oluşmamışsa luteolize olan CL korpus albikansa dönüşür. Korpus albikans küçülerek ömür boyu ovaryumda kalır. Çok sayıda primer folikül bu şekilde olgunlaşmaya başlar fakat yalnızca bir folikül gelişimini tamamlayabilir. Diğer foliküller gelişme sırasındaki herhangi bir zamanda atreziye uğrayarak gerilerler.

#### **1.1.1.2. Oositin Büyüme-Gelişme ve Olgunlaşması**

Reproduktif dönemin başlangıcıyla birlikte gonadotropin uyarısı ile her siklusta belli miktarda follikülde büyüme-gelişme ve maturasyon döngüsü süreci oluşur. Oositin büyümesi granuloza hücrelerinin kontrolü altında gerçekleşir. Büyüme evresi ile oosit 1. mayoz bölünmeyi tamamlama özelliğini kazanır. Fakat spermin penetrasyonu, birden fazla spermin penetrasyonuna blok oluşturması gibi özellikler ovulasyondan 1-2 gün önce edinilir. Fertilizasyonun oluşması için oositlerinde spermler gibi olgunlaşma sürecini tamamlamış olmaları gerekir. Olgunlaşma sonucunda oositler fertilize olabilir, ikinci mayoz bölünmeyi tamamlar, birden fazla spermin penetrasyonuna karşı koruyucu özellik kazanırlar ve embriyoner gelişimini devam ettirirler. İlk başlarda primer oositin zarı (oolemma) düzgün görünümündedir. Zamanla oolemma ondüleli bir şekil kazanarak tüm yüzeyinde mikrovilluslar gözlenir. Bu mikrovilluslar ZP'ye uzanarak granuloza hücrelerinin stoplazmik uzantıları ile bağlantı meydana getirirler. Bazı granuloza hücrelerinin uzantıları ise ZP'yi geçerek oosite arasında oluklu bağlantıları gerçekleştirirler. Primer oositin büyümesi ile çekirdeği olan germinal vezikül (GV) de büyür. GV'nin zarı giderek porlu bir yapı şekline dönüşür. GV ancak oositin büyümeye devam etmesi ve çapının belli büyüklüğe gelmesinden sonra 1. mayoz bölünmeyi gerçekleştirir. Bu döneme mayotik güç denir ve bu dönem antral folikülün gonadotropinlere duyarlılığının arttığı dönemde oluşur. Primer oositteki granüllü endoplazmik retikulumdan (GER) kortikal granüller sentezlenir. Bunlar golgi aygıtında işlenir. Kortikal granüller 300-500 nm çapında, yaklaşık 5000 tane olan, merkezlerinde elektron yoğun alan içeren,

zarla çevrili oluşumlardır. Kortikal granüller oolemanın hemen altında yer alırlar. İşlevi polispermik fertilizasyona engel teşkil etmektedir. Fertilizasyondan sonra  $Ca^{+2}$  aracılı mekanizma ile eksozitoz yoluyla perivitellin aralığa geçerek (Kortikal reaksiyon) ZP'nin yapısını değiştirirler (Zona reaksiyonu) ve diğer spermilerin girişine engellerler. Oositte ZP'yi oluşturan 3 glikoprotein sentezi gerçekleşir. ZP, glikoproteinden oluşan, şeffaf, oositi dıştan saran, oositin kendi salgısı olan ekstraselüler bir oluşumdur. Büyüyen oositin etrafında izlenir, zamanla kalınlaşır ve preimplante embriyoları sarar. Zona pellucidanın spermin oositi tanımada, spermin aktive olarak akrozom reaksiyonunu gerçekleştirmesinde, sperm ve oositin hücre membranı düzeyinde birleşiminde, fertilizasyondan sonra polispermiye karşı blok oluşumunda, embriyonun uterusu doğru ilerlemesinde, embriyonun çevresel faktörlerden korunmasında ve embriyonun implantasyonunda önemli rolü bulunur. ZP'nin kalınlığı insanda ortalama 15  $\mu m$ 'dir. Oogenezde başlardan itibaren salgılanır ama oosit büyüdükçe kalınlığıda giderek artar. İmmatur oositlerde daha sıkı ve homojen iken oosit maturleştikçe fibrilo-granuler filamentöz bir şekle dönüşür. Matur oosit yüzeyinde geniş ağlar meydana getirir. ZP 1, ZP 2, ZP 3 olarak bilinen 3 glikoproteinden oluşur. ZP 3, primer sperm reseptörüdür. Sperm başına bağlanarak akrozom reaksiyonunun tetiğini çeker. ZP 2 akrozom reaksiyonunu tamamlamış spermilerin ZP'e bağlanmasını sağlar. Sperm membranı ile oolemma birleşmesiyle birlikte oolemanın altındaki kortikal granüller  $Ca^{+2}$  aracılı mekanizma ile salınır ve ZP'de meydana gelen değişiklik ile başka spermilerin girişi engellenir (ZP reaksiyonu). ZP preimplante embriyoların çevresinde yer alır. Ancak implantasyondan önce ayrılır (Embriyo Hatching).

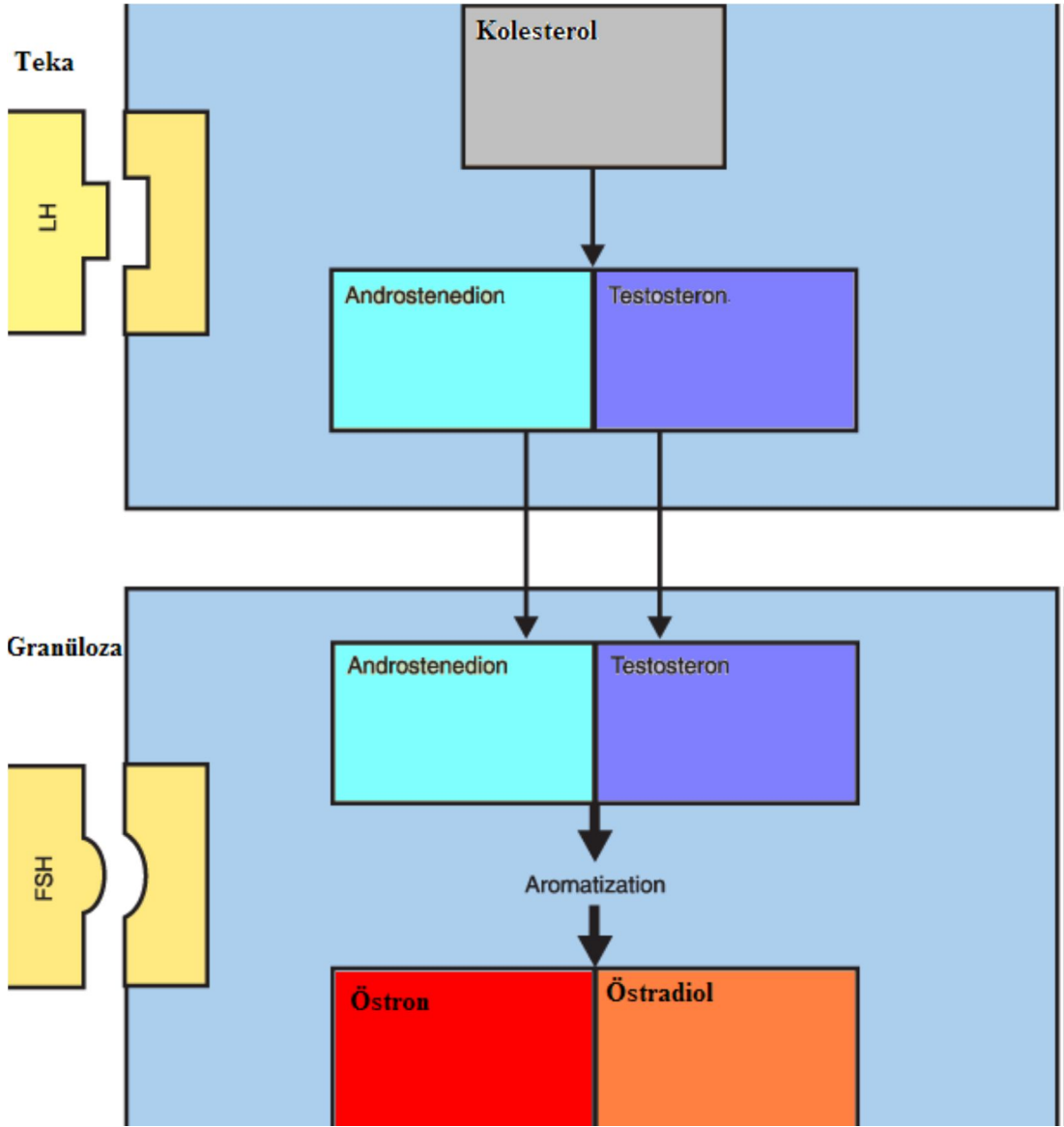
Oosit büyüme ve gelişmesini izleyen üçüncü evre oosit maturasyonudur. Oositin stoplazmik özellikleri değişir, ovulasyon ve fertilizasyona hazırlanır. GV membranının yıkılması maturasyonda ilk belirtidir. Böylece çekirdek içeriği ile stoplazma birbirine karışır. Kromozomlar stoplazmaya geçerek oosit periferine hareket eder ve mitoz mekiğini gerçekleştirir. Mayoz bölünmenin devam etmesi  $Ca^{+2}$ 'nin tetiklediği bir mekanizma ile oluşur. Foliküler hücrelerde sentezlenen oosit maturasyon inhibitörü (OMİ) oluklu bağlantılar aracılığı ile oosite geçiş yapar. OMİ, molekül kitlesi küçük bir proteindir. Oositin spontan mayoz bölünmesini engeller. Oosit stoplazmasındaki maturasyon başlatan faktör (MPF), profaz 1 evresinde düşük

düzydedir. Oosit maturasyon süreci içinde artarak MII evresinde en yüksek düzeyde MPF, Cdc2-siklinB kompleksidir. MPF, mayotik bölünmenin profazını tamamlamak için GV'nin yıkımını gerçekleştirir. Oosit maturasyonu sırasında 1. mayoz bölünmenin ve fertilizasyondan sonra 2. mayoz bölünmenin tamamlanması ile perivitellin aralığa sırası ile 1. ve 2. Polar cisim atılımı gerçekleşir. Bu nedenle oosit maturasyonu incelenirken 1. polar cismin varlığı, fertilizasyon değerlendirilirken de 2. polar cismin bulunması önem arzeder. 1. Polar cisim kortikal granül içermesine rağmen, 2. polar cisimde bu yapı bulunmaz. Kortikal granül içermemesi 2. polar cismin kortikal granül reaksiyonundan sonra şekillendiğinin belirtisidir.

### **1.1.1.3. İki Hücre- iki gonadotropin sistemi**

Preantral ve antral foliküllerde LH reseptörü sadece teka hücrelerinde, FSH reseptörleri ise sadece granüloza hücrelerinde bulunur. Teka internadaki intersitisyel hücrelerin membranında yaklaşık 20000 LH reseptörü yer alır. LH uyarısı ile teka hücrelerinde androjenler oluşmakta ve oluşan androjenlerin granüloza hücrelerinde östrojenlere aromatisasyonu gerçekleşmektedir. Preantral granüloza hücrelerinde olduğu gibi antral foliküllerdeki bazı granüloza hücreleri belirli miktarda androjenleri daha potent  $5\alpha$  androjenlere dönüştürürler. Büyük antral foliküllerdeki granüloza hücrelerinde ise androjenlerden büyük çoğunlukla östrojen meydana gelir. Folikül büyüdükçe, teka hücreleri LH reseptörleri, p450 scc ve  $3\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz gen ekspresyonu yapımına başlar. LH, kolesterolün mitokondiriye girişini sağlar ki bu steroid sentezinin ilk aşamasıdır. Ovaryen steroidogeneizde önemli bir aşama LH kontrolünde olur. Ovulasyon sonrası gerçekleşen lüteinizasyon ve vaskularizasyon sonrası granuloza hücreleri LDL kolesterol yolu dışında başka bir sistemle HDL kolesterolu kullanabilmektedir. Folikül büyüdükçe teka hücreleri, p450c17 salgırlar ki bu enzim 21 karbonluların androjenlere dönüşümünü sağlayan hız kısıtlayıcı enzimdir. Bu enzim granuloza hücrelerinde yoktur ve östrojen yapımında teka hücrelerinden gelen androjenlere bağımlıdır. Aromatisasyon sisteminin artan aktivitesi granuloza hücrelerinin artan matüritesinin belirtisidir. P450C17 sadece teka hücrelerinde olması ve p450 aromatazın sadece granüloza hücrelerinde olması östrojen üretimi için iki hücre – iki gonadotropin teorisini şiddetle destekleyen belirteçlerdir. İki hücre –iki gonadotropin teorisi büyüyen

folikülde steroid sentez aktivitesinde bölümlendirme olduğunu işaret etmektedir. (Şekil 1) (9).



Şekil 1. İki hücre iki gonadotropin teorisi

### 1.1.2. Over Rezerv Testleri

Over rezervini değerlendirmek birçok sonografik ve hormonal belirteç bulunmaktadır. Bunlar yaş, bazal serum FSH, LH, LH/FSH oranı, E2, AMH, İnhibin B, Antral folikül sayısı (AFC) yanında Klomifen sitrat challenge test (CCCT), GnRH agonist Stimulasyon test (GAST), ekzojen FSH overyan rezerv test (EFORT)'leridir.

Over rezervi yaşla birlikte giderek azalmaktadır. Genel infertil popülasyonda kломifen sitrat testleriyle over rezervi normal olarak tespit olgularda bile, yaş gebelik oranlarını belirleyen önemli bir prognostik faktör olmaya devam etmekte; over rezervi azalmış olgularda ise gebelik oranları yaştan bağımsız olarak düşük çıkmaktadır (10). Templeton ve ark tarafından yapılan çok merkezli çalışmada IVF gebeliklerinde başarının 30 yaşından sonra giderek azaldığı, 35 yaşından sonra bu azalmanın daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (11). Over rezervinin azalmasında benzer sonuçları gösteren başka bir çalışmada ise foliküler atrezisinin özellikle 38 yaşından sonra hızlandığı tespit edilmiştir (12).

Yaşla birlikte fertilitenin azalması ve artan Foliküler stimulan hormon (FSH) düzeylerinin kadınlarda reproduktif yaşlanmanın erken belirtisi olması, FSH konsantrasyonlarının prognostik değerini göstermektedir. Erken foliküler fazdaki (siklusun 3.günü) serum FSH konsantrasyonu en basit ve en sık kullanılan overyan rezerv belirteçidir.

Erken foliküler faz östradiol (E2) düzeyleride over rezervi hakkında önemli bilgiler verebilir. 3. gün östradiol düzeyinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) düşük fekundabiliteyi göstermektedir (13-15). Serum östradiol düzeylerinin erken artış göstermesi, menstrüasyon gören yaşlı kadınlarda artmış FSH düzeyleri ile ilişkili ilerlemiş foliküler gelişim ve erken dominant folikül seçimini belirtmektedir. Östradiol konsantrasyonunun erken artışı aynı zamanda FSH düzeylerini baskılayarak, artmış değerleri gizleyip over rezerv sonuçlarını yanlış değerlendirmemize sebep olmaktadır. Bu nedenle 3. günde FSH ve östradiolün beraber ölçülmesi, tek başına FSH ölçümü sonucu oluşan yanlış negatif değerlendirmeyi minimuma indirecektir. 3. günde bu iki değer yüksek tespit edilmesi, overyan uyarıma yanıtın kötü olacağını belirtir.

Folikül stimulan hormon/Luteinizan hormon oranı, İVF tedavisinde overyan yanıtın tahmini için kullanılabilen testlerdendir. Artmış oranın, FSH düzeyi normal olsa bile, kötü over rezervinin göstergesi olduğu düşünülmektedir (16). Mukherjee ve ark. (17) tarafından yapılan retrospektif çalışmada 41 yaş altında FSH<15 olan olgularda, FSH/LH oranı 3.6'nın üzerine çıktığında overyan yanıtın daha kötü olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada; FSH/LH oranının, FSH düzeyleri yükselmeye başlamadan önce artmaya başladığı gözlenmiştir.

İnhibin, dimerik ve polipeptit yapıda bir hormondur. İnhibin A ve inhibin B olarak iki farklı tipi bulunmaktadır. İnhibin A daha çok luteal fazda, inhibin B ise foliküler fazda olmak üzere, her iki İnhibin de granulosa hücrelerinden salgılanmaktadır (18). İnhibin A estradiol düzeyi artmaya başladıktan sonra dominant folikülden, inhibin B ise büyümekte olan oosit havuzundan sekrete edilmektedir (19). Bazal inhibin B düzeyindeki düşüklüğün, bazal FSH henüz yükselmeye başlamadan önce, kötü over rezervini gösterebildiği öngörülmektedir (20).

Seifer ve ark. (21) tarafından İVF tedavisi uygulanan hastalarda bazal inhibin B düzeyi < 45 pg/ml olduğunda over yanıtının ve gebelik oranlarının anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir. Fıçıcıoğlu ve ark. (22) İVF sikluslarında toplanan oosit sayısı ile inhibin B düzeyini karşılaştırmışlar ve 56pg/ml eşik değerinin %81 sensitivitesi, %81 spesifitesi ile kötü over yanıtını göstermede etkin bir test olduğunu tespit etmişler.

GnRH Agonist Stimulasyon testi (GAST); Siklusun 3.günü GnRH uygulandıktan sonra pituiter FSH ve LH'nın artışına bağlı olarak estradiol seviyesindeki artışın değerlendirilmesini esas alan dinamik bir over rezerv testidir. GnRH stimulasyonu sonrasındaki estradiol seviyesindeki artış miktarının over rezervi ile ilişkili olduğu öngörülmektedir. İVF sikluslarında değişik eşik değerler kullanılarak yapılan eski çalışmalarda over rezervini göstermekte belirgin faydası olmadığı belirtilmektedir (23, 24). İVF sikluslarında prospektif olarak yapılan bir çalışmada; GnRHa uygulanması sonrasında FSH, estradiol, FSH/LH oranları değerlendirilmiş ve sadece estradiol artış düzeyinin overyan stimulusyona verilen yanıt ile korele olduğu belirlenmiştir (25).

Ekzojen FSH overyan rezerv test (EFORT); Siklusun 3. günü 300 IU FSH IM uygulanarak yapılır. Önce ve 24 saat sonra E<sub>2</sub>, FSH değerleri ölçülür. İyi cevap olarak değerlendirmek için artış oranları sırasıyla > 25-30 pg/mL, <9 IU/L olmalıdır (26).

Klomifen sitrat testi, siklusun endokrin değişimlerini gösteren sensitif ve provakatif bir testtir. Test klomifen sitratla tedaviden (100 mg/gün siklusun 5-9. günleri) önce (3. gün FSH ve östradiol) ve sonra (10. gün FSH değeri) bazal ve uyarılmış durumları göstermektedir (15). 35 yaş altı fertil bayanlara uygulandığında,

klomifen, gonadotropin düzeylerinde geçici bir artış meydana getirecektir; LH'daki artış FSH'dan fazla olmaktadır. Bununla birlikte, düşük rezervli kadınlarda bu durum tersine dönebilir; FSH daha fazla artabilir. Her ne kadar olası mekanizmalar net bilinmesede, kanıtlar yaşlı kadınlardaki daha küçük foliküllerin daha az inhibin-B ve östradiol ürettiğini, bu durumun klomifenin indüklediği hipofizdeki FSH salınımında negatif inhibisyonun daha az olmasına sebep olduğunu göstermektedir (27, 28). Klomifen testi, bazal FSH ve östradiol düzey ölçümüyle tanı konulamayan kadınların ayırtedilmesinde faydalıdır. Başarılı gebelik olasılığı her iki 3. ve 10. gün FSH düzeyi ile ters orantılıdır. Daha önemlisi 3. gün FSH düzeyi normal olan kadınlarda yüksek 10. gün düzeyleri bulunması halinde prognoz, yüksek bazal değerleri olan kadınlar kadar kötü olmaktadır (29, 30). 10. gün östradiol düzeyinin prognostik değeri bulunmamaktadır (31).

Anormal rezerv testi olan kadınlarda prognoz, yaşları genç olsada genelde iyi değildir. Bununla birlikte, normal test sonuçları olanlarda prognoz yaşla ilişkilidir; normal test sonuçları yaşlı kadınlarda prognozu iyileştirmemektedir (32).

Over rezervini araştıran diğer yöntemler; over hacmi ve erken foliküler faz antral foliküler sayımlarıdır (33). Menstrüel siklusta transvajinal ultrasonografi ile küçük antral folikül sayıları, dinlenme halindeki foliküler havuzu belirtmektedir (34, 35) ve yaşla birlikte gonadotropin uyarımıyla alakalıdır; 10 veya altında folikül izlenmesi artmış siklus iptalleriyle birlikte (36). Düşük bazal veya stimüle inhibin-B düzeyleri düşük over rezerv gösterir, fakat prediktif değerini gösteren çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır (37-39).

AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör-B grubundandır (40). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında rolleri vardır (41). AMH erkekte testiste Sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Erkek fetusun gelişiminde Müllarian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesinde etkindir (42). Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda izlenmez (43).

AMH, çapı 6mm. ye kadar olan primer, preantral ve antral foliküllerden sekrete edilir. Sentezi folikülün granuloza hücrelerinde olur. Folikül büyüdükçe

sekresyon azalır. 8mm den büyük foliküllerden salgılanması çok azdır. 8-10mm den büyük foliküllerden salgılanmaması dominant folikül seleksiyonu için şarttır (44, 45). Ovaryen folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle üreme fonksiyonları yaşla beraber azalmaktadır. AMH over rezervini ölçen bir test olarak son yıllarda kullanılmaya başlamıştır.

### **1.1.3. İnfertil çiftin değerlendirilmesi**

#### **Anamnez:**

**-Yaş:** Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi azalır, overin gonadotropinlere verdiği cevapolumsuz etkilenir ve tedavi başarısı azalır ve aneuploidi oranı yükselir. Fekondabilite 31 yaşından sonra düşmektedir. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (46).

**-İnfertilitenin suresi:** Tedavi edilmemiş kadınlarda spontan gebelik oluşumunda infertilite suresi major bir etkidir. Bu kadınlarda üreme sisteminde organik bir problem ya da germ hücrelerinde fonksiyonel bir sorun bulunabilir.

**-Primer mi, sekonder mi ve varsa önceki gebeliklerle ilgili anamnezin tespiti:** Daha önce termde gebelikle sonuçlananlarda genital organların fetal intrauterin gelişim için yeterli olabileceğini belirtebilir.

**-Menstruasyon düzeni ve son adet tarihi:** Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının çalışması ve etkileşimi ile ilgili tespitleri sağlar.

- Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutismus gibi şikayetlerin tespiti

**-Sigara ve alkol kullanımının belirlenmesi:** Kadın partnerin sigara iciciliği fekondabiliteyi olumsuz yönde etkilemektedir (47).

**-Gecirilmiş cerrahi operasyon varlığı:** Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlar, enfeksiyonlar gibi birçok problem tedavi ve sonuçlarını değiştirebilir.

**-Daha önce infertilite tedavisinin yapılıp yapılmadığı, yapıldı ise kullanılan ilaçlar, bu ilaçlara alınan cevap ve sonuçlarının sorgulanması:** Tedavi şeklinin belirlenmesinde yol gösterir.

### **Fizik muayene**

-Tiroid muayenesi, galaktorenin ve hirsutismusun tespit edilmesi endokrin problemleri tespit etmede yol gösterebilir.

### **Jinekolojik muayene**

-Rutin jinekolojik muayene organik ve anatomik bazı bozuklukların tespit edilmesini sağlar

-Servikal kateterizasyon: Servikal osların acıklığının ve serviks-fundus mesafesinin ölçülmesini gerçekleştirir.

### **-Pap smear alınması**

-Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması

### **Ultrasonografi**

-Uterus büyüklüğü, şekli ve duruşu; myometrimun düzenliliği, myomatoz yapıların bulunması ve bunların uterustaki konumları; endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile değişimi, intrakaviter lezyonların varlığı; overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volumu, menstrüel fazlara göre dominant folikül veya korpus luteum varlığı, overyan ya da paraoveryan kistik-solid kitle varlığı hakkında bilgi verir.

### **Laboratuvar incelemeleri**

**-Hormonal testler:** Folikül stimulan hormon (FSH), LH, östradiol (E2), prolaktin, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH-progesteron, DHEA-S, androstenedion, AMH

- **Serolojik testler:** Hbs Ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), toxoplasma IgG (ve/veya IgM)

**-Hematolojik testler:** Kan grubu ve tam kan sayımı

**Endometrial biyopsi:** Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda uygulanır.

**Histerosalpingografi:** Konjenital anomaliler, intrakaviter lezyonlar, yapışıklıklar ve tubal geçiş ve peritoneal dağılım hakkında bilgiler verir.

Laparoskopi ve histeroskopi (4, 46).

Erkek hastalar primer olarak infertilite kliniklerindeki ekipte bulunması gereken ürologlar tarafından değerlendirilmelidir. Erkek faktörünün varlığını belirlemek için gerekli değerlendirme öykü, fizik muayene, başlangıctaki laboratuvar

inceleme (kan grubu, Hbs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli gorulduğunde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y delesyonu, kistik fibrozis delesyonu) ve diğer invaziv girişimleri kapsar. İnfertilite tedavisinde tedavi şeklinin belirlenmesi ve başarı şansının onceden tespiti icin over ve testis kapasitelerinin tedavi öncesi belirlenmesi önemlidir.

### **1.1.3.1. Sperm yeterliliğinin değerlendirilmesi:**

Öyku ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi etiyoloji ve yeterlilik konusunda yönlendirme sağlar. Semen örneği 2-3 günlük cinsel perhiz suresi sonunda tercihen masturbasyon yontemi ile elde edilir. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrar edilmez; aksi takdirde 6-12 hafta sonra ikinci bir örnek alınması gerekir (4).

Semen değerlendirmesinde Dunya Sağlık Orgutu (WHO) nun önerdiği referans değerler şöyledir (4, 48):

- Hacim: 2 ml veya daha fazla
  - pH: 7,2 ya da daha fazlası
  - Sperm konsantrasyonu:  $20 \times 10^6$  spermatozoa/ml ya da daha fazla
  - Total sperm sayısı:  $40 \times 10^6$  spermatozoa/ejakulat veya daha fazlası
  - Hareketlilik: ejakulasyondan sonra 60 dakika icinde %50 veya daha fazlası hareketli (grade a+b) veya %25 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip (grade a) ise normal
  - Morfoloji: %30'tan fazlası normal morfolojide (kruger kriterlerine gore >%14)
  - Vitalite: %75 veya daha fazlası canlı
  - Lokosit sayısı:  $1 \times 10^6$ 'dan daha az
  - İmmunobead testi: motil spermatozoaların %50'den azı immuntaneciklere bağlı
  - MAR testi: motil spermatozoaların %50'den azında partikuller yapışık.
- Bu referans değerlerinden farkları tanımlamak icin kullanılan terminoloji herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlemez:
- Normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakulat
  - Oligozoospermi: Referans değerlerden düşük sperm miktarı

- Asthenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- Teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- Oligoasthenoteratozoospermi: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
- Azoospermi: Ejakulatta hiç spermatozoa olmaması
- Aspermi: Hiç ejakulat elde edilememesi

### 1.1.3.2. İnfertilite nedenleri

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm yapımı, genital sistemde gametlerin birleşmesi, oluşan embriyonun uterin kaviteye gelip endometriuma yerleşmesi ile oluşur. Bu aşamalardaki bozukluklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. WHO'nun standart tanısıl protokolleri kullanarak oluşturduğu verilere göre infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörü; %8'inde erkek faktörü, %35'inde her iki faktör birden tespit edilmiş, %5'inde de infertilite nedeni belirlenememiştir. %15'inde gözlem sırasında gebelik oluşmuştur (1).

Fekondabiliteyi etkileyen durumlar 5 ana başlık altında toplanabilir:

- Sağlıklı oosit üretimindeki bozukluklar
- Sperm, oosit ya da embriyonun transportunu engelleyen genital sistem anormallikleri
- İmplantasyon aşamasındaki bozukluklar (erken embriyonel gelişim ve embriyo endometrium etkileşimi)
- Diğer nedenler (immünojenik, genetik nedenler ve açıklanamayan infertilite)
- Sperm üretimindeki bozukluklar

#### 1.1.3.2.1. Oosit üretimindeki anormallikler

Kadın infertilitesinin en sık sebebi olup (%27) oosit üretimi ile ilgili en sık karşılaşılan durumlar over foliküllerinin yaşlanması, anovulasyon, oligo ovulasyondur. Ovulasyonunun olup olmadığının tespiti için bazı göstergeler ve testler kullanılmaktadır:

**-Hikaye:** Düzenli aylık menstruasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovulatuar hastalardır.

**-Bazal vücut ısısı ölçümü:** Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısısı ovulasyondan önce 36,5°C'den az olup, normal luteal fazda 36,5°C'nin üzerinde olan ısı artışı 10 gün devam eder. Progesteronun termojenik etkisi nedeniyle, vücut

ısısında 0,2-0,3°C artış gözlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovulasyonla ilişkilidir.

**-Mid luteal progesteron ölçümü:** Mid luteal fazda 10 ng/ml olan progesteron seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyum gösterir. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24 günleri arasında en az 3 defa serum progesteron seviyesi ölçümü gerekmektedir (47).

**-USG:** Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovulasyonun olduğuna işaret eder.

**-LH:** Seri LH ölçümlerinde LH yükselmesinin oluşması ovulatuvar siklus gerçekleşebileceğinin işaretidir.

**-Östron-3-glukuronidin:** seri ölçümleri dominant folikülün büyümesinin göstergesidir.

**-Endometrial biyopsi:** Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovulasyonunun belirtisidir, ayrıca luteal faz progesteronun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgilendirir. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde tercih edilir (1).

Anovulasyon ve infertilite ile seyreden hastalıkların en sık görülenleri şunlardır:

WHO I hipogonadotropik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, boş sella sendromu, sheehan sendromu, Cushing hastalığı, akromegali vb.)

WHO II östrojenik ovulatuvar disfonksiyon [Polikistik over sendromu (PCOS)]

WHO III hipergonadotropik hipogonadizm (over yetmezliği)

Vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin ölçümü anovulasyonun spesifik nedenini tespit etmeye yönelik testlerdir. Anovulatuvar hastalıkların tedavisi ile normal çiftlerin fekonditesine yakın sonuçlar elde edilebilir (0,15-0,25) (1).

#### 1.1.3.2.2. Anatomik faktörler

**Tubal faktor:** İnfertil çiftlerin yaklaşık %20 sinde tubal ya da peritoneal faktör etkindir. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal

cerrahi, C.trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığı tetiklerler. Tubal pasajı değerlendirmek için en çok kullanılan testler HSG ve laparoskopidir. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi vermesi ve peritoneal ortamı değiştirerek fekondabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün genellikle ağrılı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında bilgi sağlamamasıdır. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kataterizasyon ya da laparoskopi) yapılması gereklidir. Laparoskopinin HSG'ye üstünlük olarak, tubal hastalıkları belirlemede daha sensitif ve spesifik olmasının yanında ayrıca endometriozisi tespit edebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisini gerçekleştirmeye olanak sunar. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20 si ektopik gebelikle sonuçlanır (1). Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik oranı %21' dir (49).

**Servikal faktör infertilitesi:** Normal servikste salgılanan mukus spermin transportunu kolaylaştıran özelliktedir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimine engel olur. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test uygulanmaktadır. Ancak normal ve anormal sonuçların tahminsel değerinin az olması bu testle ilgili problem teşkil etmektedir (4).

**Endometriozis:** İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan yüksektir (%21-47 ye karşı %5). Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı net değildir. Endometriozisin ablasyonunun gebelik hızını arttırdığı söylenmektedir. Buna karşın ovulasyonu baskılamının beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği ile ilgili veriler vardır (48, 51). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (4).

**Uterin leiomyomatozis:** Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık bir çalışmada transfer başına gebelik oranı % 22 ve düşük oranı %36 olarak tespit edilmiştir. Mekanik nedenli infertiliteye sahip kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile %25 ve %25'tir. Arada anlamlı fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada myomlu hastalar HSG ile normal ve anormal uterin kaviteli olmak üzere

gruplandırıldığında; normal kaviteli olanlarda embriyo transferi başına gebelik oranı %30, anormal kavitelilerde %9 olarak tespit edilmiştir (1).

#### **1.1.3.2.3. İmmunolojik Faktörler**

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla izlenmiştir (%15-45 e karşın %1-4) (4).

**Genetik nedenler:** Turner sendromu, x kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilitate ve fekdabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite sebepleri arasında sayılmaktadır (4).

**Acıklanamayan infertilite:** Komplet infertilite değerlendirmesinde spesifik neden tespit edilemeyen durum acıklanamayan infertilite olarak adlandırılır. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde 3 yıl içinde gebe kalma oranları %30' dur. Acıklanamayan infertil hastalar IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embriyo klivaj hızı izlenmiştir. Bu durum acıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm fonksiyon anomalilerine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda hayat tarzı değişiklikleri, klomifen, IUI gibi tedavilerle başlayıp, gonadotropinler, IVF gibi daha çok kaynak gerektiren tedavilere geçilir. IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak belirlenmiştir (4, 49).

#### **1.1.3.2.4. Sperm Üretimindeki Anormallikler**

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilite sebepleri şöyledir:

**a) Ejakulasyonun olmaması:** ilaçlar, cerrahi, vasküler okluzyon, diabet, psikolojik bozukluklar

**b) Azoospermi:** Seminifer tubuler skleroz (kleinfelter sendromu), germinal aplazi (idiopatik, ilaç, radyasyon, mozaik kleinfelter sendromu, XYY sendromu), maturasyon arresti (idiopatik, XYY sendromu, varikosel), duktal obstruksiyon, endokrinopati

**c) Oligospermi:** İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati

**d) İnfertil ancak normal:** Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immunolojik, acıklanamayan.

e) Sperm yapısal defekti, uzamış abstinens, idiopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor (46).

#### **1.1.4. IVF Tedavi aşamaları**

##### **1.1.4.1. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon**

IVF ile ilk başarılı doğum spontan ovulatuvar siklus ile elde edilmesine rağmen, birden fazla embriyo transfer edilerek gebelik hızının arttığıının anlaşılmasıyla, multifoliküler gelişimin elde edilebileceği KOH rejimlerinin önemi artmıştır. KOH rejimlerindeki amaç, overlerden çok sayıda ve iyi kalitede oosit toplanmasıdır. En sık kullanılan ajanlar klomifen sitrat, Human Menopozal Gonadotropin (hMG), saf yada rekombinant FSH'dır.

IVF' de ideal ovulasyon indüksiyonu az maliyetli, yan etki insidansı ve siklus iptal oranı düşük, gebelik oranları yüksek olan tedavi uygulamalarıdır. Bu amaçla birçok ovulasyon indüksiyon rejimi uygulanmaktadır. Hastanın yaşı, daha önceki stimülasyon rejimine olan cevabı ve over rezervi incelenip uygun tedavi şekli seçilmelidir. Olumlu sonuç alınabilecek bir ovulasyon indüksiyonu için gerekli stimülasyon süresi ve dozu, hastalar arasında hatta aynı hastada sikluslar arası farklı olabilmektedir.

##### **Kullanılan İlaçlar:**

**Klomifen Sitrat (CC):** Hipotalamus ve hipofizde hücre içi östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojenin bağlanmasını engeller. Ancak östrojenden farklı olarak reseptöre uzun süre bağlı kalır ve ortamdaki reseptör sayısını düşürür. Böylece östrojen agonisti ve antagonisti etkilerini birlikte oluşturur. CC tedavisinin en önemli endikasyonu anovulatuvar infertilitedir. Luteal faz defekti, açıklanamayan infertilite diğer CC kullanma endikasyonlarıdır. Over kisti, malignite şüphesi ve karaciğer hastalığında CC kullanımı kontrendikedir (51). Multifoliküler gelişim gonodotropin ile tedaviye oranla daha düşüktür.

**Gonadotropinler:** Gonadotropinler, glikoprotein yapısında hormonlardır. Sialik asit içeriğinin fazla olması preparatın biyolojik yarılanma ömrünü uzun olmasını sağlar. Bu nedenle üriner gonadotropinlerin yarı ömrü, hipofizer LH veya FSH'ya göre uzundur. Klomifene dirençli anovulasyon ve açıklanamayan infertilite

olgularında endikedir. Ovulasyon indüksiyonu için kullanılan gonadotropinler üriner, saflaştırılmış üriner ve rekombinant olarak sınıflara ayrılmaktadır.

**Human Menapozal Gonadotropin (HMG, Menotropin):** Postmenopozal kadınların idrarından üretilir. Bir ampulde 75 IU FSH ve 75 IU LH içerir, kas içine uygulanır. HMG preparatları çeşitli üriner kökenli proteinleri de barındırır. Bu proteinler HMG' nin sık yan etkisi olan alerjik reaksiyonların sebebi olarak gösterilmektedir (51).

**Saflaştırılmış Üriner FSH (Pürifiye FSH, uFSH):** İmmünafinite kromotografi yöntemiyle idrardaki LH' nin uzaklaştırılması ile oluşturulur. Bir ampul içinde 75 IU FSH, 1 IU" den az LH barındırır.

**Yüksek Oranda Saflaştırılmış FSH (FSH-HP):** 75 IU FSH ve 0,001 IU' den daha az LH barındırmaktadır. LH aktivitesini sağlayan, preparata eklenen HCG' dir. Üriner protein içerikleri çok az olduğundan cilt altına enjekte edilebilir.

**Rekombinant FSH (r-FSH):** Hamster over hücre dizilerine  $\alpha$  ve  $\beta$  FSH salgılanımını kodlayan genler eklenerek FSH sentezlenmesi ve glikolize olmuş biyoaktif dimerik FSH salgılanımı gerçekleştirilir. Sonrasında immünkromotografi ile anti-FSH monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırma işlemi yapılır. Rekombinant gonadotropinlerin avantajı daha az üriner protein içermeleri, yapılarının daha tutarlı olması ve biyolojik aktivitelerinin kişiden kişiye çok daha az değişiklik arzemesidir.

**Rekombinant LH (r-LH):** Aynı r-FSH' da olduğu gibi benzer teknolojiyle oluşturulur. Bir ampulde 75 IU LH içerir ve cilt altına enjekte edilir. Hipogonadotropik hipogonadizimli hastalarda, ovulasyon indüksiyonu veya kontrollü ovarian hiperstimulasyon sikluslarında ovulasyonu tetiklemek amacıyla uygulanmaktadır.

**Human Koryonik Gonadotropin (HCG):** HCG, LH ile aynı  $\alpha$  subüniteye ve aynı fonksiyona sahip glikoprotein yapıda bir hormondur. İdrardan elde edilen HCG ovulasyonu tetiklemek için uygulanmaktadır. HCG uygulanması ile granuloza hücrelerinin luteinizasyonu, estradiol sentezinden progesteron sentezine geçiş, oosit maturasyonu ve 36–40 saat sonra folliküler rüptür gerçekleşir. HCG' nin yarılanma ömrünün LH'dan daha uzun olması corpus luteumdan daha fazla östrojen, progesteron salınımına sebep olarak OHSS riskini yükseltmektedir.

**Rekombinant Human Koryonik Gonadotropin (r-HCG):** r-HCG diğer gonadotropinler ile aynı rekombinant teknolojisi kullanılarak elde edilir. Subkutan olarak enjekte edilebilir.

**GnRH Agonistleri:** GnRH agonistleri ilk uygulandığında gonadotropin sekresyonunu artırarak flare up etkisi meydana getirirler. 7–14 gün sonrasında ise hipofizer süpresyon başlar ve sonrasında GnRH reseptörlerinde down regülasyon gerçekleşir. KOH uygulamasına GnRH agonist tedavisi ilave edilmesiyle follüküler gelişimin uyarılmasında ve gelişen oositlerin kalitesinde artma; prematur LH pikinin engellenmesi ve siklus iptali oranlarında azalma gerçekleşmektedir. Agonist protokolün avantajlarının yanında ovarian kist gelişimi, östrojen azalmasına bağlı semptomlar ortaya çıkabilmesi, daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek doz gonadotropin kullanımına sebep olabilmesi gibi dezavantajları bulunur. GnRH agonisti kullanılan çalışmalarda, sadece gonadotropin kullanılanlara oranla oosit sayısı ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (52, 53). Kullanımdaki GnRH agonistleri; leuprolide, buserelin, goserelin, histrelin, nafarelin ve triptorelindir.

**Agonist tedavi protokolleri:**

**Uzun protokol:** Bu protokolde GnRH agonist tedavisine bir önceki siklusun luteal fazında başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük düzeydedir. Siklusun 2-3. gününde hipofizer-ovaryan süpresyonun sağlanıp sağlanmadığı değerlendirilir. Eğer serum E2 düzeyi 50 pg/ml'den düşükse süpresyonun yeterli olduğuna kanaat getirilir ve tedaviye gonadotropin ilave edilirken GnRH uygulaması da HCG gününe kadar devam ettirilir. Bu protokolün tek dezavantajı peşpeşe yapılan gonadotropin stimülasyonuna olan cevabın bazen düşerek, foliküler gelişim için gerekli olan gonadotropin dozunun artması ve tedavi süresinin uzamasıdır. Bu protokol erken follüküler faz esnasındaki endojen gonadotropin salınımının baskılanmasını derin bir şekilde tetikleyerek erken antral follüküllerin eksojen gonadotropinlere bir yanıtla koordine gelişimlerini sağlar ve eş zamanlı matürasyon meydana gelir. Bu, FSH penceresinin uzamış genişlemesine, artmış FSH ihtiyacına ve sonuçta daha fazla matür follükül ve oosit sayısına ulaşılmasına olanak sağlar (54). Avantajları dezavantajlarından fazla olduğundan, uzun protokol 10 yılı aşkın zamandır standart ovaryan stimülasyon rejimi olarak tercih edilmektedir.

**Kısa protokol:** Agonist tedaviye siklusun 1. gününde başlanıp, HCG gününe kadar devam edilirken siklusun 3. Gününden başlayarak tedaviye gonadotropinler ilave edilir. Flare-up etki ile endojen FSH ve LH salınımını artıracığından ovaryan stimülasyon üzerinde olumlu etki oluşturur. Takip eden dönemde oluşan hipofiz supresyonu ise prematür LH salınımı ve prematür luteinizasyon riskini düşürür.

**Ultra-kısa protokol:** Siklusun ilk günü GnRH<sub>a</sub> başlanır ve 3 gün verildikten sonra sonlandırılır. Tedaviye gonadotropinlerle devam edilir. Amaç sadece flare-up etkiden faydalanmaktır. GnRH agonistinin uygulanması sayesinde endojen olarak hipofiz bezinden salgılanan gonadotropin sekresyonu baskılanarak ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasındaki erken LH yükselmesi önlenmiş olur. GnRH agonistiyle hipofizer supresyon yapılan siklusların %2'sinden azında erken LH artışı görüldüğünden, stimülasyon foliküller daha büyük ve olgun olana kadar sürdürülebilmektedir. Klinik çalışmalarda, bu sikluslarda sadece ekzojen gonadotropinlerle stimülasyon yapılan siklusa göre daha fazla sayıda oosit toplandığı ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (55, 56). Başlangıç dozları yaşa, over rezervine ve önceki ovaryan stimülasyona olan cevaba göre günlük 75–300 IU üriner FSH, rFSH veya hMG arasında değişiklik göstermektedir. Kademeli olarak düşük doz ile başlanıp cevaba göre doz yükseltilen (step-up) veya kademeli olarak yüksek doz ile başlanıp cevaba göre doz azaltılan (step-down) rejimlerinden biri tercih edilebilir.

**GnRH Antagonistleri** GnRH reseptörlerini doza bağlı kompetitif şekilde bloke eder. Flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri baskılar (57). Antagonistler doza bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini bloke eder ve gonadotropinlerin supresyonu hemen olur. Tedavi süresi agonistlere oranla daha kısadır ve kullanılan gonadotropin dozu daha düşüktür (58, 59). LH artışını engelleme etkisini hemen başladığından tedavi folliküler gelişimin geç dönemine kadar ertelenebilir. Agonist tedavisi ile gözlenen östrojen eksikliğine bağlı semptomlar oluşmaz (60). Ayrıca antagonistlerle tedavide folikül kisti gelişme riski de yoktur. Ağır ovaryan hiperstimülasyon gelişme riski agonistlere göre daha düşüktür (61, 62). GnRH antagonistlerinin bazı dezavantajları da bulunur. Antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlere göre daha fazla baskılar. Bu nedenle agonist tedavisi sırasında stimülasyon için rFSH veya uFSH uygulandığında, düşük LH seviyeleri normal

foliküler steroid sentezini desteklemek için yeterli olurken, antagonistlerle tedavi edilenlerdeki daha da düşük olan LH düzeyi yetersiz kalabilir. Bu nedenle bazı klinisyenler antagonistlere ek olarak düşük doz (75 IU) hMG ekleme gereksinimi duyarlar. Klinik kullanımda olan iki GnRH antagonisti vardır: Ganirelix (Orgalutran, Organon, Oss, Hollanda) ve Cetrorelix (Cetrotide ASTA-Medica, Frankfurt, Almanya) Tek ve çoklu olmak üzere iki antagonist tedavi protokolü bulunur. Tek doz protokolünde spontan siklusun 2-3. Gününde gonadotropin stimülasyonuna başlanmakta ve en büyük follikülün çapı 14 mm olduğunda yada serum E2 düzeyi 150-200 pg/ml ulaştığında antagonist enjeksiyonu uygulanmaktadır. Bu genelde siklusun 7-9. gününe denk gelmektedir. Sabit veya esnek protokol uygulamaları içeren iki çoklu antagonist protokolü tanımlanmıştır. Her iki tedavi protokolü de, antagonistlerin geç folikül fazında uygulanmasına olanak oluşturur. Sabit protokolde, gonadotropinlerle stimulasyondan 5 gün sonra, hCG uygulanan güne kadar antagonist aynı dozda sürekli olarak verilmeye devam edilir. Prematür LH ani yükselişini engelleyen en düşük doz 0,25 mg olarak tespit edilmiştir (63, 64). Esnek protokolde, GnRH antagonisti önde giden follikül 13-14 mm olduğunda tedaviye eklenir. hCG gününe kadar devam edilir.

Uygulanan tedavi protokollerinde stimulasyona verilen cevap, kan E2 seviyelerinin düzenli ölçümü ve ovaryan foliküllerin transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilmesi ile izlenir. Bu takip ile uygulanan gonadotropin dozunun ayarı yapılabilir. Çoğu hastada 7-12 günlük stimulasyon süresinin bitiminde genel olarak ortalama çapı 17-18 mm olan en az iki folikül ve birkaç adet 14-16 mm'lik folikül oluşturulması hedeflenir. Serum E2 seviyesi, 14 mm veya daha büyük olan her folikül için ortalama 200 pg/mL olarak ölçülmelidir. Amaçlanan foliküler gelişim gerçekleştiğinde, foliküler olgunlaşmayı tamamlamak için 5000-10000 IU human uHCG yapılır. Buna alternatif olarak 250 µg rhCG de yapılabilir. Endometriyal kalınlık ve ekojenite de normal bir menstrüel siklus süresince değişiklik izlenir. Menstrüel fazda endometrium ince ve myometriuma oranla hiperekojen bir yapıda gözlenir. Proliferatif fazda foliküler büyüme gerçekleştikçe endometriyal kalınlık artar ve bu fazın sonunda trilaminar görünüm izlenir (65). Sekretuar fazda ise progesteronun etkisi ile glandlar büyür ve kıvrımlanır, glikojen ve mukus içeriğinin

artması sebebiyle endometrium daha kalın ve hiperekojen bir görünüm de izlenir (66).

#### **1.1.4.2. Luteal Faz Desteği**

Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon yapımı multiple korpus luteum oluşumundan dolayı suprafizyolojiktir, fakat daha kısa sürelidir. Progesteron kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü rejenerasyonunda gerekli olduğu için önem arzeder. Bu sebeple korpus luteumdan hem progesteron hemde östrojen salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı tartışılmaya başlanmıştır. Teorik olarak korpus luteumun devamlılığını desteklediği için GnRH-agonist sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-agonist kısa ya da uzun protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine intramuskuler ya da vajinal yolla verilen progesterona göre hCG nin üstün olmadığı sonucu elde edilmiştir. İ.m. progesteron, vajinal yolla kıyaslandığında klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı açısından daha etkin olduğu ve tüm tedavi formlarına kıyasla oral progesteronun en etkisiz olduğu tespit edilmiştir (67).

#### **1.1.4.3. Monitorizasyon**

Monitorizasyondaki amaç foliküler gelişimi kontrol etmek, hCG verilme zamanına karar vermek ve siklusun geleceğini tahmin edip siklusu daha iyi yönetebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu sonlandırarak OHSS' yi engellemek, düşük cevaplıları belirleyerek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon şarttır. KOH takibinde serum östrodiol, LH ölçümü ve USG kullanılır. Serum östrodiol düzeyi her zaman folikül büyümesi ile korele olmaz (68). Uzun dönem GnRH-a protokolünde hipofizer desensitizasyonun değerlendirilmesinde de E2 seviyesi kullanılmaktadır (USG' de 10 mm' den büyük folikül olmaması ile birlikte E2' nin 50 pg/ml altında olması). GnRH antagonistlerinin kullanımı E2 cevap paternini değiştirebilir. Folikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml düzeyine geldiğinde LH pikinin izlenmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun tespiti için bilgi vermektedir. Foliküler büyüme ultrasonografi ölçümü ile değerlendirilerek foliküler matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında karar

verilebilir. Endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirekt bilgi verebilir. Bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı tespit edilmiştir (68).

#### **1.1.4.4. Oosit Toplanması**

hCG enjeksiyonu sonrası 34-36. saatlerde oosit toplama (oocyte pick-up, OPU) işlemi yapılır. Transvaginal ultrasonografinin kullanıma girmesi ile OPU günümüzde tüm merkezlerde lokal veya genel anestezi ile kolaylıkla uygulanabilmektedir. TVUSG kılavuzluğunda lateral fornikslerden iğne ile girilerek oositler follikül sıvısı ile aspire edilir. En sık meydana gelen komplikasyon iğnenin geçiş yerinde oluşan kanamalardır. Nadiren mesane, damar, barsak yaralanmaları da gelişebilmektedir. İşlemden önce aspirasyon pompasının basıncı kontrol edilmeli, sistemden flush mediumu geçirilerek test yapılmalıdır. İşlem sırasında ısı, osmolarite, pH değişimleri en aza indirilmeli, standart koşullar oluşturulmalıdır. Aspirasyonla alınan folikül sıvısı laminar flow kabini içerisindeki petri kabına dökülerek, stereomikroskop altında oositler aranır. Bulunan oositler 145 mm boyunda 0,5 mm kalınlığında pastuer pipet ile önceden hazırlanmış olan kültür mediumu içinde 37°C de %5 lik CO<sub>2</sub> ortamında beklemeye bırakılır. 1-6 saat sonra IVF için matür oositler tek tek kültür droplitine alınır, her oosit başına 50000-250000 sperm/ml 35 mikropipetöre oositlerin yanına bırakılır.

ICSI için ise farklı olarak korona, kumulus hücrelerinin temizlenmesi amacıyla hyalüronidaz uygulanır.

#### **1.1.4.5. Oosit Hazırlanması ve Kültürü**

OPU işlemiyle aspire edilen follikül içeriği hemen laboratuarda Laminar flow kabin içinde bir stereo mikroskop ile incelenir ve sıvının içinde bulunan oosit kültür sıvısının içine konarak inkübatöre bırakılır. Oosit kültürü ve sperm hazırlığının ardından fertilizasyon işlemine başlanır. IVF planlanıyorsa oosit başına 20.000 sperm ile inseminasyon gerçekleştirilir. Sperm parametrelerinde anormallik olduğu durumlarda bu sayı yükseltilebilir. Erkek faktörü varlığında veya nedeni açıklanamamış infertilite durumlarında ICSI tercih edilir. 16-18 saat sonra iki pronükleus yani fertilizasyon olup olmadığına bakılır.

#### **1.1.4.6. Embriyo Transferi**

Elde edilen embriyoların pronükleer fazdan blastosist aşamasına dek herhangi bir dönemde transferi yapılabilir. Transfer edilecek embriyo sayısı ile klinik gebelik oranları arasında direk bir ilişki bulunur. En iyi sonuçlar 2-4 embriyonun transferiyle elde edilmektedir. Ancak ikiden fazla embriyo transfer edildiğinde çoğul gebelik oranlarının artması sebebiyle pek çok ülkede transfer edilen embriyo sayısı sınırlandırılmaktadır. Mart 2010 tarihinde yürürlüğe giren yasa ile ülkemizde 35 yaş altındaki hastalara ilk iki denemede 1 embriyo, 35 yaş üstündeki hastalara ise 2 embriyo transferi yapılabilmektedir.

## 2. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesine başvurup 2012-2014 yılları arasında IVF tedavisine alınan hastaların dosyaları taranarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak, IVF tedavisine girmek kabul edildi. Hastalar bazal FSH/LH oranına göre 2 gruba ayrılarak analiz edildi.

Grup 1: FSH/LH<2, Grup 2: FSH/LH ≥2.

Dosyalardan taranan dataların içeriği; D<sub>3</sub> (adetin 3. Günü) hormon profili, ö 2 pronükleus embriyo skoru, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo transfer günü, gebelik sonucu, gebelik akıbeti, embriyo transferi iptal ise embriyo transferi iptal sebebi, insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu günü endometrial kalınlık, hCG günü E<sub>2</sub> (Estradiol) ve progesteron değeri, OPU (oosit pick-up) günü endometrial kalınlık şeklindedir. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (24.06.2014 tarih, Toplantı sayısı 13, Karar No: 04) onayı alındıktan sonra yapıldı.

### 2.1. İn vitro fertilizasyon prosedürü

Hastalara GnRH (Gonadotropin relasing hormon) agonist long ya da GnRH antagonist protokol ile günlük rekombinant FSH (rFSH) ya da human menopozal gonadotropin (hMG) enjeksiyonu yapıldı. Midluteal fazda kullanılan GnRH agonist ile hipofiz baskılanmasından sonra menstruel siklusun 3. günü gonadotropin ile kontrollü overyan hiperstimülasyona (KOH) başlandı. GnRH antagonist protokolde KOH siklusun 3. gününde gonadotropin ile başlanarak 5-6. günlerinde folikül çapı 12-13 mm ve E<sub>2</sub> değeri 300 pg/mL' nin üzerinde olduğunda GnRH antagonist başlandı. Günlük gonadotropin dozu transvajinal ultrasonografi (USG)'de folikül büyümesi, sayısı ve serum E<sub>2</sub> konsantrasyonuna göre belirlendi. Final oosit maturasyonu için, oosit çapı 17 mm ulaştığında 250 mcg recombinant hCG subkutan uygulandı.

Oosit toplanması hCG enjeksiyonundan 35-36 saat sonra transvajinal USG eşliğinde yapıldı. Toplanan oositler intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile

fertilize edildi. ICSI' den 24 saat sonra 2 pronukleus varlığı normal fertilizasyon olarak değerlendirildi.

ICSI'yi takip eden 2-5. günlerde zorunlu bir, şartlı iki embriyo abdominal ultrason eşliğinde kateter yardımıyla transfer edildi. Embriyo kalitesi, blastomer sayısı, fragmantasyon oranı blastomerdeki multinükleariteye ve blastokist formasyonuna göre derecelendirildi. Tüm hastalara oosit toplanmasından itibaren günlük progesteron (IM 50 mg ± 90 mg %8 intravajinal) uygulandı.

Embriyo transferinden 12 gün sonra kandan  $\beta$ -HCG düzeylerine bakıldı.  $\beta$ -HCG düzeylerinin yükselmesi (>20) pozitif gebelik olarak, transvajinal USG' de gestasyonel kese ve 6 haftalık embriyoda fetal kalp atımı klinik gebelik olarak, ultrasonda 14 haftalık yaşayan fetüs devam eden gebelik olarak değerlendirildi.

Primer sonuçlarımız, total oosit sayısı (TOS), matür oosit sayısı (MOS), iki pronükleus sayısı ve transfer edilen embriyo kalitesi, sekonder sonuçlarımız ise implantasyon oranı, gebelik oranı, klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı ve düşük oranı şeklindedir.

## **2.2. İstatistiksel Analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler arasındaki fark student t test ile değerlendirilirken normal dağılmayanlar arasındaki fark Mann Whitney U test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki fark ise ki kare veya Fisher's exact test ile değerlendirildi. Olası ilişki analizi ise korelasyon ve regresyon analizi ile yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamıza FSH/LH oranı 2' nin altında olan 473, FSH/LH oranı 2 ve 2' nin üstünde olan 175 olmak üzere toplam 648 siklus dahil edildi. Çalışmadaki tüm vakalarımızın ortalama kadın yaşı, erkek yaşı, infertilite süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), toplam tüp bebek sayısı, adet 3. günü FSH düzeyi ve AF (antralfolikül) sayısı sırasıyla (G1/G2); (30.7±5.2/33.9±5.5yıl), (34.4±5.6/36.7±5.7yıl), (5.9±4.27/6.9±4.8yıl), (25.3±4.3/26.3±4.6kg/m<sup>2</sup>), (1.5±0.9/1.7±1.2), (6.4±4.4/9.1 ± 6.4mIU/ml), (10.1±7.4/6.5±5.8) idi. Grupların demografik özellikleri Tablo-1' de sunuldu.

**Tablo 1.** Tüm vakaların gruplara göre demografik özellikleri

	Grup 1: (FSH/LH <2) (N= 473)	Grup 2 : (FSH/LH ≥2) (N=175)	P değeri
<b>Kadın yaşı (yıl)</b>	30.7±5.2	33.9±5.5	<0.01
<b>Erkek yaşı (yıl)</b>	34.4±5.6	36.7±5.7	<0.01
<b>İnfertilite süresi (yıl)</b>	5.9±4.2	6.9±4.8	0.02
<b>Evlilik süresi (yıl)</b>	7.3±4.7	8.8±5.5	0.01
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.3±4.3	26.3±4.6	0.02
<b>Toplam deneme sayısı</b>	1.5±0.9	1.7±1.2	0.6
<b>D3FSH (mIU/ml)</b>	6.4±4.4	9.1±6.4	<0.01
<b>AF sayısı</b>	10.1±7.4	6.5±5.8	<0.01
<b>TSH (mIU/ml)</b>	1.7±1.1	1.5±0.9	0.1
<b>Prolaktin (ng/ml)</b>	13.9±8.1	12.8±8.5	0.03

Not: Değerler ortalama±SD olarak verildi. VKİ= vücut kitle indeksi; D3FSH= adet 3. günü follikül stimulan hormon; AF= antral follikül sayısı; TSH= tiroid stimulan hormon.

Grupların demografik özellikleri karşılaştırıldığında FSH/LH oranı 2' nin altında olan grubun (G1) yaş ortalamasının (30.7±5.2yıl), FSH/LH oranı 2 ve üstünde olan grubun (G2) yaş ortalamasına (33.9±5.5yıl) oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu (p<0.01). Erkek yaş ortalaması da benzer şekilde anlamlı olarak G1'de daha düşüktü (p<0.01). D<sub>3</sub>FSH düzeyleri G2' de (9.1±6.4mIU/ml), G1'e göre (6.4±4.4mIU/ml) daha yüksekti (p<0.01). AF sayısı G2' de (6.5±5.8), G1'e göre (10.1±7.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.01). Evlilik süresi G2' de (8.8±5.5yıl) G1'e göre (7.3±4.7yıl) daha yüksek (p<0.05); VKİ yine G1' e (25.3±4.3kg/m<sup>2</sup>) göre 2. grupta (26.3±4.6kg/m<sup>2</sup>) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0.05). Prolaktin düzeyi ise G1' de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p<0.05). Gruplar arasında toplam IVF deneme sayısı ile TSH düzeyleri açısından anlamlı

farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ). Çalışmamızdaki tüm hastaların infertilite etyoloji dağılımı Tablo-2' de sunuldu.

**Tablo 2.** Tüm vakaların gruplara göre infertilite etyoloji dağılımı

	<b>Grup 1: (FSH/LH &lt;2)</b> <b>(n= 473)</b>	<b>Grup 2 : (FSH/LH ≥2)</b> <b>(n=175)</b>	<b>P</b> <b>değeri</b>
<b>Erkek faktörü</b>	% 38.1	% 32	0.1
-OAT	(%72.5)	(%76.8)	
-Azoospermi	(%27.4)	(%23.2)	
-Aspermi	(%0.1)	(%0)	
<b>Tubal faktör</b>	% 10.1	% 5.5	
<b>Anovulasyon</b>	% 17.5	% 3.4	
<b>Endometriozis</b>	% 7.7	%9.8	<0.01
<b>Azalmış over rezervi</b>	% 9.7	% 22.9	
<b>Açıklanamayan infertilite</b>	% 17	% 26.4	

Not: FSH=Foliküler stimulan hormon; LH=Luteinizan hormon; OAT=oligo-asteno-teratospermi

G2' deki endometriozis oranlarının (%9.8) G1'e (% 7.7) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilirken ( $p<0.01$ ), infertilite etyolojisindeki diğer sebepler olan erkek faktörü, oligo-asteno-teratospermi, azoospermi, azalmış over rezervi, açıklanamayan infertilite gibi etkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 2). Tüm vakaların gruplara göre overyan stimülasyon ve embriyoloji özellikleri Tablo 3' te sunuldu.

**Tablo 3.** Tüm vakaların gruplara göre overyan stimülasyon ve embriyoloji özellikleri

	Grup 1: (FSH/LH <2)	Grup 2 : (FSH/LH ≥2)	P değeri
	n: 473	n: 175	
<b>Hipofizersupresyon tipi</b>			
-antagonist protokol	%63.3	%71.6	
-agonist protokol	%37	%28	<0.01
-mikrodozflare-up	%0.7	%0.4	
<b>HCG günü Estradiol (pg/mL)</b>	2305.1±1250.1	1656.4±1144.8	<0.01
<b>HCG günü Endometrial kalınlık (mm)</b>	10.4±2.3	10.1±2.5	0.1
<b>HCG günü Progesteron (ng/mL)</b>	0.9±0.4	0.8±0.4	<0.01
<b>Stimülasyon süresi (gün)</b>	9.0±1.8	9.3±1.9	0.06
<b>HMG başlangıç dozu (IU)</b>	76.9±146.8	168.4±199.4	<0.01
<b>FSH başlangıç dozu (IU)</b>	251.9±124.7	245.7±173.3	0.3
<b>HMG toplam doz (IU)</b>	582.0±1045.4	1236.1±1377.5	<0.01
<b>FSH toplam doz (IU)</b>	1831.6±1016.5	1749.6±1342.3	0.6
<b>Total oosit sayısı</b>	13.1±7.9	8.8±6.4	<0.01
<b>Matür oosit sayısı</b>	9.7±6.7	6.5±4.6	<0.01
<b>Fertilize oosit sayısı</b>	7.1±5.1	4.9±3.7	<0.01
<b>Matür/total oosit oranı (%)</b>	73	76	0.12
<b>Fertilizasyon oranı (%)</b>	77	79	0.4
<b>İmplantasyon oranı (%)</b>	66	58	0.1
<b>Transfer edilen embriyo sayısı</b>	1.9±0.7	1.9±0.7	0.3
<b>Gebelik oranı (%)</b>	43.9	40	0.4

**Not:** Değerler ortalama±SD ve % olarak verildi. FSH=Folliküler stimulan hormon; LH=Luteinizan hormon; HCG=Human koryonik gonadotropin; HMG= Human menopozal gonadotropin

Hastalarımızda ovulasyon induksiyonu için seçilen protokoller değerlendirildiğinde; 1. grupta antagonist protokol %63.3 iken, 2. grupta %71.6 oranında idi. Agonist protokol 1. grupta %37 oranında iken 2. grupta %28 oranında uygulandı. Mikrodoz flare-up 1. grupta daha sık uygulandı. HMG başlangıç dozu 2. grupta 168.4±199.4 IU, 1. gruba 76.9±146.8 IU göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p: <0.01). HMG toplam dozu da yine 2. grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.01). FSH başlangıç dozu ile FSH toplam dozları arasında her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05). HCG günü estradiol seviyeleri 1. grupta 2305.1±1250.1 pg/mL 2. gruba 1656.4±1144.8 pg/mL göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. HCG

günü progesteron seviyeleri 1. grupta  $0.9 \pm 0.4$  ng/mL 2. gruba  $0.8 \pm 0.4$  ng/mL göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. HCG günü endometrial ring kalınlığı ve stimülasyon süreleri açısından her iki grupta anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Hasta gruplarında (G1/G2) toplanan toplam oosit sayısı ( $13.1 \pm 7.9/8.8 \pm 6.4$ ), matür oosit sayısı ( $9.7 \pm 6.7/6.5 \pm 4.6$ ) ve fertilize oosit sayısı ( $7.1 \pm 5.1/4.9 \pm 3.7$ ) 1. Grupta, 2. Gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek ( $p < 0.01$ ) olmasına rağmen gebelik oranları açısından 1. Grup (%43.9) ile 2. Grup (%40) arasında istatistiksel farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Hasta gruplarının (G1/G2) transfer edilen embriyo sayısı ( $1.9 \pm 0.7/1.9 \pm 0.7$ ), fertilizasyon oranları (%77/%79) ve implantasyon oranları (%66/%58) da benzerdi ( $p > 0.05$ ). Tüm vakaların gruplara göre gebelik akıbetleri Tablo-4' te sunuldu.

**Tablo 4.** Tüm vakaların gruplara göre gebelik akıbetleri

	Grup 1: (FSH/LH <2) (N= 178)	Grup 2 : (FSH/LH ≥2) (N=62)	p değeri
<b>Biokimyasalabortus</b>	36 (%21)	9 (%16)	
<b>Missedabortus</b>	29 (%16)	12 (%20)	
<b>Ektopik gebelik</b>	2 (%0.5)	2 (%0.5)	0.8
<b>Preterm doğum</b>	3 (%0.5)	0	
<b>Canlı doğum</b>	108 (%62)	39 (%63.5)	

FSH=Folliküler stimulan hormon; LH=Luteinizan hormon

Araştırmaya alınan hastalardan toplam 240 hastada gebelik gerçekleşti. 1. grupta 108 (%62) canlı doğum gerçekleşirken bunlardan 3' ü preterm doğdu, 2. grupta ise 39 (%63.5) canlı doğum gerçekleşti. Toplam 45 kimyasal gebelik, 41 missed abortus, 4 ektopik gebelik tespit edildi (Tablo 4)

LR+= duyarlılık/ 1-seçicilik

$5,03=0,022/0,016=1,375$

$5,71=0,015/0,008=1,875$

Yaptığımız ROC analizinde FSH/LH oranı için gebelik öngörmede AUC değeri 0,47 çıktı. 5,71 oranında da LR+ değerimiz 1,8 idi ve gebelik öngörmek için sensitivite %1,5 spesivite de %0,8 idi. Yani gebeliği öngörmek için anlamlı bir FSH/LH eşik oranı bulamadık. Genel tüm çalışmalarda FSH/LH nın 2 nin üstüne çıkmasını bizde çalışmamıza adapte ettik. Çoğu çalışmada FSH/LH oranı için 2 rakamı kullanılıp bazı çalışmalarda da keyfekeder değer uygulaması yapıldığı için çoğunluğun tercih ettiği 2 değerini kullandık.

FSH/LH oranı ile matür/total oosit oranı arasında R: 0.08 p: 0.02 düzeyinde çok zayıf ilişki gözledik.

Regresyon analizinde baktığımızda ise CI: 0.188-0.222 OR: 0.6 ve  $p < 0.01$  şeklinde önemsiz bir etkileşim tespit ettik.

FSH/LH oranı ile FR ve ImR arasında da korelasyon gözlemedik.

#### 4. TARTIŞMA

Günümüzde kadınların tahsil hayatının uzunluğu, iş-kariyer planlamaları ve doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlığı kadın doğurganlık yaşını yükseltmiştir. Over rezervinin kadın yaşının yükselmesi ile azaldığını gösteren çok eski çalışmalar mevcuttur. Bu durumda kadın over rezervini erken tespit edebilmek doğurganlık açısından çok önem kazanmıştır.

Gonadotropinlerin kullanımı sonucu multifoliküler gelişimi takiben çok sayıda embriyo transferi (ET) yardımcı üreme teknikleri (YÜT)' nin başarısını artırmaktadır. Ancak %10 oranında tedaviye rağmen uygun sayıda follikül gelişimi olmayan ve 'kötü overyan yanıtı' olarak adlandırılan bir hasta grubu bulunmaktadır (69). Kötü overyan yanıtı bu hasta grubunda daha fazla siklus iptali, yetersiz veya az sayıda follikül gelişimi, düşük veya yavaş artan estradiol (E<sub>2</sub>) düzeyleri ve düşük gebelik oranları bulunmaktadır (70). Kötü overyan yanıtın literatürde ortak bir tanımı olmamasına rağmen nasıl tanımlanırsa tanımlansın in vitro fertilizasyon (İVF) başarısını ve gebelik oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir. Bazal serum folikül stimulan hormon (FSH), E<sub>2</sub>, inhibin-B, FSH/LH oranı, overyan hacim, antral follikül sayısı, overyan stromal kan akım hızı over rezervini göstermek ve KOH' a verilen yanıtı ön görmek için son iki dekatta kullanılmaya başlanan over rezerv testleridir. Günümüzde klinik olarak kullanılan testlerden hiçbirisinin tek başına over yanıtını öngörmeye yeterli olmadığı düşünülmektedir. Literatürde IVF tedavisine başlanan ve over rezerv testleri normal olan bir grup hastada over yanıtının beklendiği gibi olmaması sonucunda siklus iptalleri izlenmektedir (71).

Menopozda FSH ile birlikte luteinizan hormon (LH) değerleri de artış göstermektedir. Ancak FSH' daki yükselme LH'dan birkaç yıl önce gerçekleşmektedir (72).

Bu bağlamda FSH/LH oranı İVF tedavisinde overyan yanıtın ön görülmesi amaçlı kullanılabilir. Artmış FSH/LH oranının, FSH düzeyi normal olmasına rağmen kötü over rezervinin göstergesi olduğu düşünülmektedir (73). Mukherjee ve ark. (17) tarafından yapılan retrospektif çalışmada 41 yaş altında FSH <15 mIU/mL olanlarda FSH/LH oranı 3,6'nın üzerine çıktığında overyan yanıtın kötü olduğu gösterilmiştir. Bu oranın FSH yükselmesinden önce artmaya başladığı görülmektedir.

Lenton ve ark. (74) yaptıkları çalışmada FSH oranındaki yükselmenin LH yükselmesinden birkaç yıl önce gerçekleştiğini bildirmişlerdir ve FSH/LH oranının over rezervinin düşüşünün belki de en erken bulgusu olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da infertilite etyolojisi değerlendirildiğinde azalmış over rezervi tanısı alan hasta popülasyonunun FSH/LH $\geq$ 2 olan hasta grubunda daha fazla olması ve antral follikül sayısının anlamlı düzeyde düşük olması FSH/LH oranının infertil hastalarda değerlendirilmesi gereken en erken kriterlerden olduğunu göstermektedir. Yine çalışmamızda bu durumu destekler biçimde FSH/LH $<$ 2 olan grupta infertilite etyolojisinde erkek faktörü, tubal faktör ve anovulasyon tanılarını anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda endometriozis tanısı ile IVF programına alınan hastaların FSH/LH $\geq$ 2 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olması, endometriozisin sebep olduğu düşük over rezervini açıklamaktadır.

Liu ve ark. (75) çalışmalarında adet 3. Günü FSH/LH oranının 2' nin üzerinde olmasının IVF siklüs iptalleriyle yüksek oranda bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Prasad ve ark. (76) 105 hastada IVF yapmak üzere overyan stimülasyon yaptıkları retrospektif bir çalışmada; hastalar FSH/LH $\geq$ 2 ve FSH/LH $<$ 2 olmak üzere iki gruba ayrılmış ve FSH/LH $\geq$ 2 olanlarda; daha fazla gonadotropin verilmesine rağmen daha az matür follikül gelişmiş, daha az oosit toplanmış ve gebelik oranları daha az bulunmuştur.

Bizim çalışmamız ise KOH yapılan 648 siklusun retrospektif değerlendirilmesinde Prasad ve ark. (76) çalışmasına benzer şekilde FSH/LH $\geq$ 2 olan grupta daha yüksek dozda HMG kullanıldı ve toplanan oosit ve matür oosit sayıları daha az idi. Ancak gebelik oranları benzer idi. Bu durum çalışmamızda tespit ettiğimiz; transfer edilen embriyo sayısının her iki grupta aynı olması, hcg günü endometrial ring kalınlığının benzer olması, fertilizasyon ve implantasyon oranlarının her iki grupta benzer olmasına bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda kullanılan HMG dozu FSH/LH $\geq$ 2 olan grupta FSH/LH $<$ 2 olan gruba göre daha fazla idi. Yapılan benzer çalışmalarda (75) FSH/LH oranı yüksek olan hasta gruplarında, FSH/LH oranı düşük olan hasta gruplarına göre daha fazla dozda rekombinant FSH kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise kullanılan rekombinant FSH' in hem başlangıç dozu hem de toplam dozu FSH/LH $<$ 2 olan

grupta, FSH/LH $\geq$ 2 olan gruba göredaha fazla kullanılmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Lyu ve ark. (77) 1211 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif kohort çalışmada; hastalar FSH/LH oranları 2' nin altı ve 2' nin üstü olarak iki gruba ayrılmış ve overyan stimülasyon protokolü olarak kullanılan GnRH agonist ve GnRH antagonist protokolleri arasındaki ilişki araştırılmış ve GnRH antagonist protokolü uygulanan FSH/LH $\geq$ 2 grubunda gebelik oranları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise FSH/LH $\geq$ 2 olan grupta GnRH antagonist protokolü daha fazla uygulanmıştır (%78). Gebelik oranları ise FSH/LH $\geq$ 2 olan grupta FSH/LH $<$ 2 grubuna göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda IVF programına dahil edilen 473 siklusun 240' ında gebelik elde edildi. Eve götürülen canlı bebek oranlarında anlamlı farklılık izlenmedi (%62 vs %63,5). FSH/LH $\geq$ 2 olan grupta preterm doğum gerçekleşmezken FSH/LH $<$ 2 olan grupta 3 adet preterm doğum gerçekleşti.

Ektopik gebelik, IVF tedavisinin hayatı tehdit etme potansiyeli taşıyan ciddi bir komplikasyonudur. Ektopik gebelik insidansı, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının sıklığı ile birlikte artmıştır. IVF sonrasında ektopik gebelik oranları Chang ve ark. (78) ile Clayton ve ark. (79) yaptıkları çalışmalara göre %2.1 ile %8,6 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Fakat IVF sonrası ektopik gebeliğin kesin sebebi net bilinmemektedir. Kontrollü overyan hiperstimülasyon oluşturmak için oluşturulan hiperfizyolojik hormonal ortam, infertilitenin etyolojisi, embriyonun implantasyon potansiyeli ve kullanılan IVF prosedürünün kendisi kontrollü overyan hipersitümülasyon sonrası ektopik gebelik oranlarını artırdığı düşünülmektedir (80). Londra ve ark. (80) klinik gebelik ile sonuçlanan 103.070 siklusta ektopik gebelik oranlarını %1.38 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise ektopik gebelik oranları benzerdi (%0,5 vs %0,5) ve ektopik gebelik oranlarımız literatüre göre daha düşük bulunmuştur.

Aşık hipotiroidizm kadınlardaki infertilite problemlerinden ve kötü perinatalojik sonuçlardan sorumlu, en iyi bilinen sebeplerden biridir. Hipotiroidizm, ovulasyon ve fertilizasyonun bozulmasına, ablasyo plasentaya, abortusa ve fetal ölüme sebep olabilir (81). Hipotiroidinin gebelik öncesi tedavi edilmesi fertilitiyi düzeltecek ve gebelik sırasında tedavi edilmesi ise gebelik komplikasyonlarını

azaltacaktır (82). Michalakos ve ark. (83) yaptığı çalışmada kadınların hafif yükselmiş TSH (2.5–4.5 mIU/L) oranını %40 olarak bildirmişlerdir. İnfertil kadınlarda ise TSH>2.5 mIU/L ve<4 mIU/L olanların oranını %23 olarak bildirmişlerdir. Velkeniers ve ark. (84) ise yaptıkları çalışmalarda Levotiroksin ile tedavi gerektirecek subklinik hipotiroidizmin tanısında TSH üst değerini 4.0 veya 4.5 mIU/l olarak kabul etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise vakalarımızın %92,7' si ötiroid idi. Vakaların %5,52' inde TSH  $\leq$ 0,5mIU/l idi, vakaların %1,8' inde ise TSH >4,5 idi. Subklinik hipotiroidizm tanısı alan hastalarımızın tamamına tedavi amaçlı hem IVF öncesi, hem gebelikleri sırasında Levotiroksin tedavisi verilmiştir.

Sonuç olarak, FSH/LH oranının IVF öncesi azalmış over rezervini göstermede kullanılabilir makul bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Fakat FSH/LH oranının 2'nin üzerine çıkmasının IVF sonuçlarında gebelik ve canlı doğum oranlarına negatif bir etkisinin olmadığını görmekteyiz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Barbieri RL. Female infertility. Strauss FJ, Barbieri RL (eds). Reproductive Endocrinology. 5th ed, Pennsylvania: Elsevier Inc., 2004: 633-668.
2. Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds). Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002: 83-101.
3. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrotorelix). Human Reproduction 2001; 16: 2533- 2539.
4. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998; 129: 4177-4188.
5. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP, Russell JB, De Cherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. Fertil Steril 1987; 47: 812–815.
6. Laufer N, Navot D. Human in vitro fertilization. AH DeCherney (ed). Reproductive Failure, 1st Ed. New York: Churchill Livingstone, 1986: 219–246.
7. Gondos B, Westergaard L, Byskov AG. Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 189-195.
8. Ammini AC, Pandey J, Vijayaraghavan M, Sabherwal U. Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 604-608.
9. Olive DL, Palter SF. Reproductive Physiology. Berek and Novak's Gynecology. Berek JS (ed). Fourteenth edition, Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007: 178-179.
10. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancyrates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. Hum Reprod 1995; 10: 1706–1710.

11. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402– 1406.
12. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7: 1342–1346.
13. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64: 1136.
14. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 1995; 64: 991.
15. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ, Prognostic assessment of female fecundity, *Lancet* 1987; 2: 645-647.
16. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ, High FSH. LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 499–505.
17. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three folliclestimulating hormone: luteinizing hormone ratio (FSH: LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 588–593.
18. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2742–2745.
19. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 409–415.
20. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998; 70: 119–123.

21. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive Technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110–114.
22. Ficicioglu C, Kutlu T, Demirbasoglu S, Mulayim B. The role of inhibin B as a bazal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 287–293.
23. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 288–294.
24. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test—a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991; 56: 711–717.
25. Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A, Khadum I, Ghutmi W. Simultaneous evaluation of bazal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70: 227–233.
26. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon indüksiyonu. İstanbul: Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
27. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB, Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening, *Fertil Steril* 1998; 69: 474-477.
28. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly AS, Anderson RA. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation, *Hum Reprod* 2003; 18: 35-44.
29. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racowsky C. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* 2003; 80: 111-115.

30. Csemiczky G, Harlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 954-961.
31. Scott RT, Illions EH, Kost ER, Dellinger C, Hofmann GE, Navot D, Evaluation of the significance of the estradiol response during the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1993; 60: 242-243.
32. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*, 7th Edition. Chapter: Female Infertility. Lippincott Williams & Wilkins 2007: 1329-1330.
33. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM, Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before human menopausal gonadotrophin superovulation for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12: 294-295.
34. Gougeon A, Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses, *Endocr Rev* 1996; 17: 121-122.
35. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER, Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility, *Fertil Steril* 1999; 72: 845-846.
36. Nikolaou D, Templeton A, Early ovarian ageing: a hypothesis: Detection and clinical relevance, *Hum Reprod* 2003; 18: 1137.
37. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR, Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women, *Hum Reprod* 1999; 14: 2818.
38. Dzik A, Lambert-Messerlian G, Izzo VM, Soares JB, Pinotti JA, Seifer DB. Inhibin B response to EFORT is associated with the outcome of oocyte retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 2000; 74: 1114-1115.
39. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. 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, *Hum Reprod* 2003; 18: 1422.

40. Picard JY, Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 34: 23-29.
41. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 5464-5468.
42. Picon R. Action of the fetal testis on the development in vitro of the Müllerian ducts in the rat. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1969; 58: 1-19.
43. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001; 22: 657-674.
44. Nardo GL. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92: 1586-1587.
45. Fanchin R. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-325.
46. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon induksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi, 2000.
47. The ASHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Human Reproduction* 2000; 15: 723-732.
48. Gunalp S, Aktan E, Yucel A (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve sperm servikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. 4. Baskı, Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 2002: 60-61.
49. Evers JLH, Hoons HW, Lond JA. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Human Reproduction* 1998; 13: 1206-1209.
50. Cahil DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? *Human Reproduction* 2002; 17: 1135-1140.

51. Sperrof L, Fritz MA. Female infertility: clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th edition 2007: 1014-1048.
52. Phelps JY, Levine AS, Hickmany TN. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil Steril* 1998; 69: 1015-1019.
53. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *The Cochrane Collaboration issue 2, Oxford Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001299.
54. Pan HA, Cheng YC, Li CH. Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 425-430.
55. Hugues EG, Fedorkow DM, Daya S. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 888-896.
56. Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K. Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999; 72: 240-244.
57. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 279-290.
58. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod* 2000; 15: 526.
59. Cerdin-Durnerin I, Grange-Dujardin D, Laffy A. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human reproduction* 2004; 19: 1979-1984.
60. Ludwig M, Felberbaum RF, Albano C. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using LHRH antagonist Cetrorelix

(Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 29-32.

61. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 175-182.
62. Albano C, Smitz J, Camus M. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *Fertil Steril* 1997; 67: 917-22.
63. The Ganirelix Dose-Finding Study Group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-3031.
64. Fleicher AC, Gordon AN, Entman SS. Transvaginal scanning of endometrium. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 337-349.
65. Forrest TS, Elyoderani MK, Muilenburg MC. Cyclic endometrial changes: US assesment with histologic correlation. *Radiology* 1988; 167: 233-7.
66. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetrorelix). *Human Reproduction* 2001; 16: 2533-39.
67. Shapiro DB. An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction. *Fertil Steril* 2003; 80: 1-7.
68. Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: corelation of oosit grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Hum Reprod* 1997; 12: 1750-1755.
69. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP, Russell JB, DeCherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1987; 47: 812-815.

70. Laufer N, Navot D. Human in vitro fertilization. AH DeCherney (ed). Reproductive Failure, 1st Ed. New York: Churchill Livingstone, 1986: 219–246.
71. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist R, Kelton P. Anti-mullerian hormone as a predictor of IVF Outcome. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 602-610.
72. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, 2. Baskı, 2006; 1413-1435.
73. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH/LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 499–505.
74. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women through out reproductive life. *Maturitas* 1988; 10: 35-43.
75. Liu KE, Greenblatt EM. Elevated day 3 follicle stimulating hormone/luteinizing hormone ratio  $\geq 2$  is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2008; 90: 297-301.
76. Prasad S, Gupta T, Divya A. Correlation of the Day 3 FSH/LH Ratio and LH Concentration in Predicting IVF Outcome. *J Reprod Infertil* 2013; 14: 23-28.
77. Lyu SW, Kim JW, Choi CH, Seok HH, Yoon TK, Kim A. Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 424-429.
78. Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 202–207.
79. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 595–604.
80. Londra L, Moreau C, Strobino D. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization: differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril* 2015: 15-282.

- 81.** Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005; 15: 351–357.
- 82.** Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63–68.
- 83.** Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril* 2011; 95: 2634–2637.
- 84.** Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 251–258.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılı Tunceli'nin Pertek ilçesi doğumluyum. 1994 yılında Tunceli merkeze bağlı Geyiksuyu Yatılı İlköğretim Bölge Okulundan mezun olduktan sonra lise öğrenim hayatıma Tunceli ili Hozat ilçesi Kazım Karabekir lisesinde devam ettim. 1997 yılında Hozat Kazım Karabekir Lisesinden mezun oldum. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime başladım ve 2005 yılında mezun oldum. 2005-2007 yılları arasında Tunceli ili Hozat ilçesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2007-2011 yılları arasında Elazığ ilinde çeşitli özel sağlık kuruluşlarında pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2011 yılında Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde asistanlığa başladım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.