

Temel İnfertilite Araştırmaları Nasıl Olmalıdır?

How Basic Infertility Research Should Be?

Hasan Onur TOPÇU,^a Özlem EVLİYAOĞLU,^a Yılmaz ŞAHİN^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara,

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

ÖZET

İnfertilite bir çiftin, düzenli, korunmasız, vajinal ilişkiye rağmen bir yıl içinde doğal yollardan gebe kalamaması olarak tanımlanır. Yaklaşık olarak her altı çiftten birini etkiler. Klinisyenler, temel infertilite testlerinin ne olduğunu ve ne zaman yapılması gerektiğini bilmeliler. İnfertil çiftin değerlendirilmesi genelde 12 ay sonra başlar, ancak bazı durumlarda değerlendirme 6 ay içinde veya hemen yapılmalıdır. Bu derlemenin amacı temel infertilite testlerini ve bu testlere ne zaman başlanması gerektiğini açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite; İnfertilite değerlendirilmesi; over rezerv testleri; ovuluar disfonksiyon

ABSTRACT

Infertility is defined as inability of a couple to conceive naturally after one year of regular unprotected vaginal intercourse. It approximately affects the one couple in six. The clinicians should know the basic infertility tests and when these test will be performed. Evaluation of the infertile couple usually starts after 12 months, however; in some situations, it should be started immediately or earlier than 12 months. The aim of this review to identify what the basic infertility tests are and when these tests should be performed.

Key Words: Infertility, Infertility counseling; ovarian reserve testing; ovulatory dysfunction

TJRMS 2017;1(2):104-11

İnfertilite, aynı partnerle, korunma olmadan, düzenli olarak, vajinal seksüel ilişkiye rağmen 12 ay gebelik elde edilememesidir. Birleşik Devletler’de çocuk istemi nedeniyle kliniklere başvuran, 15-49 yaşları arasındaki kadınların oranı 1980’de %9 iken, bu oran 1995’de %15’lere kadar yükselmişti. 2010 yılı itibarı ile bu oran %12 seviyesindedir.^{1,2} Bu yükselmenin nedeni olarak; artmış kadın yaşı, çevresel toksinlere daha fazla maruziyet, artmış obezite, seksüel yolla bulaşan

hastalıklarda artış gibi bazı faktörler suçlanmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması’na göre ülkemizde, 15-49 yaş arasındaki kadınlarda infertilite yaygınlığı %12,2 bulunmuştur.³

TEMEL İNFERTİLİTE ARAŞTIRMALARINI KİMLERE YAPMALIYIZ?

Aynı partnerle, korunma olmadan, düzenli olarak, vajinal seksüel ilişkiye rağmen 12 ay gebelik elde edemeyen çiftler, temel infertilite araştırmalarının

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 13.03.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Hasan Onur TOPÇU

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
dronurtopcu@gmail.com

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

yapılması gereken kişileri içermektedir. On iki aylık olan bekleme süresi kadın yaşı 35 ve üzeri olduğu durumlarda 6 aya inmektedir.⁴ Bu tanımlamanın dışında temel infertilite araştırmalarının hemen yapılması gereken bazı durumlar vardır. Bunlar; aşikar menstrüel düzensizlik, persiste eden seksüel disfonksiyon, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, bilinen evre 3-4 endometriosis, kanser tedavisi için kemoterapi kullanma, bilinen erkek faktörü, erkeğin anabolik steroid kullanma öyküsü ve geçirilmiş genital cerrahi hikayesidir (Tablo 1).^{4,6}

TABLO 1: İnfertil çift değerlendirme öncesi optimum bekleme süreleri.

12 ay	6 ay	Hemen
< 35 yaş	≥ 35 yaş	≥ 40 yaş
Ek risk faktörü yok	Ek risk faktörü yok	Olgomenore/amenore Persite eden seksüel disfonksiyon PID Endometriosis KT, RT Bilinen erkek faktörü Erkeğin anabolik steroid kullanımı Geçirilmiş genital cerrahi, (erkek ve kadın için)

TEMEL İNFERTİLİTE ARAŞTIRMALARI NELERDİR?

Temel infertilite araştırmalarına kadında ve erkekte aynı anda başlanmalıdır. Erkekte ve kadında ilk yapılması gereken detaylı hikayenin alınmasıdır.

Hikaye: İlk muayenede medikal, reproduktif ve aile hikayesini içeren detaylı anamnez alınmalıdır. Kadın ve erkekle beraberlerken ve tek başına olmak üzere iki kez görüşülmelidir. Kadının işi, şimdiki aktif şikayeti, daha önce infertilite araştırılması için test yaptırıp yaptırmadığı, smear sonucu, meme değişiklikleri, memeden süt benzeri akıntı olup olmadığı, aknenin eşlik ettiği yüzde ve göğüste aşırı kılınma, yeme bozuklukları, sıcak basmaları, diyabet/hipertansiyon gibi sistemik hastalığı, kullandığı ilaçlar; (non-steroid anti-inflamatuvarlar, steroid) sigara, kafein ve yasa dışı ilaç kullanımı sorgulanmalıdır (Tablo 2). Özgeçmişle ilgili olarak menarş yaşı, menstrüasyonun sıklık karakteri, menstrüasyona eşlik eden semptom varlığı (mollimina), intermenstrüel kanama, primer veya sekonder dismenore sorgulanmalıdır. Daha önceki gebelikleri, varsa gebelik sonucu, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, indüklenmiş abort öyküsü, postpartum veya post-abortion enfeksiyon hikayesi sorgulanmalıdır. Doğum kontrol yöntemi hiç kul-

TABLO 2: İnfertil çiftlerde kadın faktörü araştırmasında hikaye ve fizik muayene bulguları.

Hikaye	Fizik Muayene
İnfertilite süresi	Vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, kan basıncı ve kalp atım hızı değerlendirilmesi
Menstrüel hikaye	Tiroid muayenesi
Gebelik öyküsü	Meme muayenesi, meme akıntısı ve akıntının özelliği
Önceki kontrasepsiyon metotları	Androjen fazlalığı işaretleri
Koiti sıklığı ve seksüel disfonksiyon	Vajinal veya servikal anomaliler, akıntılar
Geçirilmiş cerrahi	Pelvik veya abdominal gerginlik, şişlik
Hospitalizasyon hikayesi	Uterus boyutu, şekli, pozisyonu, mobilitesi
Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü	Adneksiyel kitle, adneksiyel nodülarite
Cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü	
Tiroid hastalıkları, galaktore, hirsutizm	
Anormal pap smear hikayesi	
Servikal cerrahi öyküsü	
Kullandığı ilaçlar ve alerjileri	
Aile üreme öyküsü	
Çevresel toksinlere maruziyet	
Tütün, alkol ve yasadışı ilaç kullanımı	

lanıp kullanmadığı, kullandıysa hangi yöntemi, ne kadar süre ile kullandığı sorgulanmalıdır. Seksüel ilişki sıklığı, pre-ovuluar ilişki zamanlaması, ilişki sırasında vajinal lubrikan kullanımı, libido azalması, dismenore sorgulanmadır. Pelvik enfeksiyon, tuberküloz, sezeryan, apendektomi, servikal koizasyon gibi operasyonlar sorgulanmalıdır. Ailesinde benzer durumu olanlar; erken menopoza, diyabet, hipertansiyon, tiroid disfonksiyonu, galaktore, meme kanseri hikayesi sorgulanmalıdır.

Erkek faktörü araştırmasında; herhangi bir yakınmasının olup olmadığı, işi, daha önce semen analizi yaptırıp yaptırmadığı, meme değişiklikleri, diyabet/hipertansiyon gibi sistemik hikaye varlığı, sigara, alkol, kafein, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Koit sıklığı, zamanlaması, erektil disfonksiyon, ejakulasyon problemleri, libido kaybı, daha önce bir partneri varsa ondan çocuğu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Kabakulak, tüberküloz, seksüel yolla geçen hastalıklar, hidrosel, varikosel, inmemiş testis, apendektomi, inguinal herni operasyonu, ailesinde kendisine benzer problemi olanlar ve sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır (Tablo 3). Erkek temel infertilite araştırmasında detaylı hikaye alınmasından sonra yapılacak test spermogramdır. Spermogram; 2-5 günlük cinsel perhiz sonrasında, masturbasyon ile alınan semen parametresinin incelenmesini içermektedir. Sperm parametreleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2010

yılı parametrelerine göre yapılmalıdır. Referans aralıkları Tablo 4'de verilmiştir.

Kadın temel infertilite araştırmaları detaylı hikaye alındıktan sonra aşağıda belirtilen faktörlerin fonksiyonel ve anatomik değerlendirilmesini içermektedir.

1. Overlerin değerlendirilmesi
2. Uterus, tüplerin ve peritonun değerlendirilmesi

OVERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Over Fonksiyonunun Değerlendirilmesi: Over fonksiyonunun değerlendirilmesi için ovulasyonun gösterilmesi kullanılmaktadır. İnfertil kadınların %40'ında, infertil çiftlerin de %15'inde over disfonksiyonu izlenir.⁷ İnfertilitenin sık görülen bir

TABLO 4: Semen analizi dünya sağlık örgütü verileri (2010).³⁶

Parametre (En az iki kere)	Referans değerler
Ejekülat hacmi	1,5 ml
pH	7,2
Sperm konsantrasyonu	15x 10 ⁶ spermatozoa/ml
Total sperm sayısı	39x10 ⁶ spermatozoa/ejekülat
Motil oranı	%40
İleri hareketli	%32
Normal morfoloji	%4 normal
Sperm aglutinasyonu	yok
Viskozite	<2 cm likifikasyon sonrası

TABLO 3: İnfertil çiftlerde erkek faktörü araştırmasında hikaye ve fizik muayene bulguları.

Hikaye	Fizik Muayene
Önceki fertilitte hikayesi	Penis muayenesi, üretral meatus lokalizasyonu
Koit sıklığı ve zamanlaması	Testislerin palpasyonu ve ölçümü, vasa ve epididimisin intakt olduğunun gösterilmesi
İnfertilite süresi	Varikosel muayenesi
Çocukluk hastalıkları	Vücut postürü
Gelişimsel hikayesi	Kıl dağılımı
Sistemik medikal hastalık (diabet mellitus ve üst solunum yolları hastalıkları)	Meme gelişimi
Geçirilmiş cerrahi	
Kullandığı ilaçlar	
Seksüel hikaye (seksüel yolla geçen hastalıklar)	
Gonadal toksinlere maruziyet (çevresel ve kimyasal toksinler ve ısıya maruziyet)	

nedeni olan overyan disfonksiyonunun ekarte edilmesi veya gösterilmesi önemlidir. Ancak ovulasyonu gösteren tüm testler ovulasyonun indirekt belirteçlerini saptayarak çalışır. Ovulasyonun kesin ve tek göstergesi olan gebelik dahi ovulasyonun indirekt bir bulgusudur.

Menstrüel Hikaye: Düzenli, 21-35 günde adetleri olan, menstruasyon kanamasının miktarında sıklık olarak önemli değişiklikleri olmayan ve menstruasyon öncesi moliminal semptomları olan kadınlarda ovulasyonun gösterilmesine gerek yoktur.⁸ Benzer mantıkla ancak farklı klinik durumları işaret ettiği düşünülen anormal uterin kanaması olan, oligomenore, amenoresi olan kadınlarda da ovulasyonu göstermek için ek test yapmaya ihtiyaç yoktur. Ancak bu kadınlarda anovulasyonun diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Bu hastalarda 3. gün FSH ve estradiol seviyeleri, serum TSH ve prolaktin seviyeleri amenorenin ayırıcı tanısında kullanılan temel infertilite testlerini oluşturmaktadır. Bu parametreler, hipotalamik hipofiziel yetmezlik, tiroid disfonksiyon veya hiperprolaktinemi tanılarının koyulmasını sağlayarak, spesifik tedavilerin yapılmasını sağlayabilir.

OVULASYON TESPİTİ

Bifazik vücut ısısı ölçümü: Anovuluar kadınların hepsi monofazik vücut ısısına sahiptir. Ovuluar kadınların çoğunda da vücut ısısında bifazik değişiklikler mevcuttur. Ovuluar kadınlarda artan progesteronun etkisine bağlı olarak ovulasyon sonrası birkaç gün içinde başlayan yaklaşık 10 gün süren vücut ısısı artışı izlenir. Bu yöntem basit ve ucuz olmasına rağmen pratikte kullanımı önerilmez.

Luteal faz serum progesteron ölçümü: Mid-lüteal serum progesteronun 3ng/ml'den fazla olması ovulasyon için tanısaldır. Midlüteal ve geç-lüteal fazda progesteron sekresyonu LH'in pulsatil sekresyonuna bağlı olarak pulsatildir.⁹ Bu nedenle klinikte tek değer mid-lüteal serum progesteronun yeterli olmayacağı düşünülebilir. Ancak klinikte, pratik uygulamada, çoğu kez tek değer serum progesteron ölçümü ovulasyonun gösterilmesi için yeterlidir. Mid-lüteal progesteron seviyesinin 10 ng/ml'den fazla olduğu sıklüslerde, 10 ng/ml'den az

olan sıklüslere göre sıklüs başına gebelik oranı yüksek bulunmuştur.¹⁰ Ancak pulsatileye bağlı olarak serum progesteron seviyelerinde 7 kata kadar farklılık bulunur, bu yüzden progesteronun dü_ük veya yüksek seviyelerinin prognostik öneminden bahsetmek için seri progesteron ölçümlerine ihtiyaç vardır.⁹

İdrar LH kiti: Fertilitte potansiyelini arttırabilecek bir testtir. LH piki ve LH pikinden bir gün sonrası üremenin en yüksek olduğu dönemdir.¹¹ Sabahki ilk idrar veya gün-ortası idrar ile yapılan testler, serum LH seviyesi ile en korele olan sonuçları verir.¹² Ancak LH kitiyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar alınabilir.¹³ LH kiti sonrası çıkan sonucu, mid-lüteal serum progesteron seviyesi ile konfirme etmek mantıklı olabilir.

Transvajinal ultrasonla menstruasyon döneminden itibaren ortalama 4-6 mm çapındaki foliküllerin büyümesinin takibi ve ovulasyon öncesi 20-25 mm çapındaki dominant folikülün ani kollapsı, ani kollaps sonrası folikül sınırlarının net ayrımının yapılamaması, douglasda sıvı izlenmesi ve korpus luteuma benzer internal eko içeren görünümünün oluşması ultrasonografi ile ovulasyonun gerçekleştiğinin işaretleridir.¹⁴

Endometrial Biopsi: Ovulasyonun gösterilmesinde eskiden altın standart kabul edilen bir tanı yöntemi idi.¹⁵ İnvaziv bir yöntem olması, endometrial dokunun incelenmesi sırasında inter ve intra-observer sonuçlarının oldukça değişken olması, değerlendirilmesinin objektif kriterlere dayanmaması günümüzde ovulasyon araştırılmasında kullanımını ortadan kaldırmıştır.^{16,17} İnfertiliteye eşlik eden anormal uterin kanama, kronik endometrit gibi durumlarda halen uygulanabilir. Günümüzde endometriumdan sekrete edilen proteinlerin ovulasyon ile değiştiği ve endometrial reseptiviteyi etkilediği gösterilmiştir. İlerde yapılacak çalışmalarla endometrial proteinlerin biyokimyasal veya genetik ölçümü sonrasında ovulasyon olup olmadığı, ovulasyon sonrası oluşan oositin kalitesi gösterilebilecektir.¹⁸

Anovuluar kadınlarda ovulasyonun sağlandığı 3-6 sıklüs boyunca halen gebelik elde edilememesi durumunda tanısal yöntemlerin tamam-

lanması önerilir. Tanısal yöntemlerin tamamlandığı hastalarda farklı tedaviler düşünülür.

Over Rezervinin Değerlendirilmesi: Otuz beş yaş üzeri kadınlarda veya 35 yaşından genç olup prematür over yetmezliği gibi risk faktörü olan kadınlarda 3. gün FSH ve estradiol seviyelerini saptamak temel infertilite araştırmaları olarak kullanılır. İleri testler arasında CCCT, AMH, antral folikül sayısı hesaplanması yer almaktadır. Azalmış over rezervi oosit kalitesinde düşme, oosit sayısının azalması ve azalmış üreme potansiyeli ile beraberdir.¹⁹ Over rezervi değerlendirilmesinde ne yazık ki mükemmel tek bir test yoktur. Değerlendirmede genelde birçok testin kombinasyonu kullanılmaktadır (Figür 1).

Azalmış over rezervi (AOR): Düzenli adetleri olmasına rağmen, aynı yaştaki kadınlarla kıyaslanınca overyan stimülasyona cevabı ve feküditisi azalmış kadınları tarif etmektedir. Bologna Kriterlerine göre aşağıda belirtilen 3 faktörün en az 2'sini bulandıran kadınlar AOR'li kadınlardır;²⁰

(i) ilerlemiş kadın yaşı ≥ 40 veya kötü over yanıt için risk faktörü olan kadınlar,

(ii) daha önce kötü over yanıtı siklus (konvansiyonel stimülüs protokolüyle ≤ 3 oosit elde edilmesi veya maksimum dozla yapılmış 2 ayrı denemede de düşük over cevabı varlığı),

(iii) anormal over rezerv testi (AFC $< 5-7$ veya AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml).

AOR, azalmış oosit kalitesi, azalmış oosit sayısı ve azalmış reproduktif potansiyel ile beraberdir.

Over rezerv testleri infertilite nedeniyle başvuran tüm kadınlara değil, aşağıda belirtilen risk faktörü olan kadınlara yapılmalıdır.

1. 35 yaş üstü kadınlar
2. Ailede erken menopoz öyküsü olan hastalar
3. Tek overi olan veya geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi veya radyoterapi almış hastalar
4. Açıklanamayan infertilite grubu
5. Daha önce gonadotropinlere zayıf cevap vermiş hasta grubu

Sigara içen kadınlara yaştan bağımsız olarak over rezerv testlerinin yapılması tartışmalıdır. Ancak yapılan bir çalışmada, sigara kullananlarda anormal over rezerv testi prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir.²¹

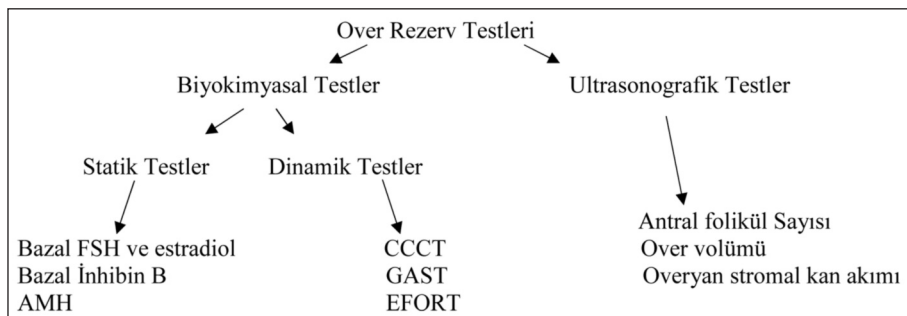
STATİK TESTLER

Bazal Serum Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH):

Erken foliküler dönemde bakılan FSH, over rezervini belirlemede en basit ve yaygın testtir. Siklüsün 2. ve 4. günleri arasında bakılmalıdır. En önemli dezavantajı intersiklus ve intrasiklus farklılıklar gösterebilmesidir. FSH değerinin 10 IU ve üzeri olduğu ART olgularında kötü overyan cevap için spesifitesi %83-100, sensitivitesi %10-80'dir.²²

Bazal Serum Estradiol (E2):

Tek başına kısıtlı değeri vardır. Bazal FSH ile beraber değerlendirilmelidir. Erken foliküler dönemde yükselen E2 > 80 pg/ml, reproduktif yaşlanmanın göstergesi olan ileri foliküler gelişim ve dominant folikülün erken seçimini işaret eder. Yüksek E2 seviyeleri preme-



ŞEKİL 1: İnfertil bir kadında uygulanabilecek over rezerv testleri.

nopozal dönemde FSH'ı baskılayarak AOR'i tanımasını maskeleyebilir. Bu yüzden bazal FSH VE E2 seviyeleri birlikte değerlendirilmelidir.

Bazal Serum İnhibin B: TGF- β ailesine mensup glikoprotein yapıdaki hormondur. Granüloza ve teka hücrelerinden salgınır. FSH salınımını inhibe eder. İnhibin-b 'nin < 45 pg/ml değerleri azalmış over rezervi ile beraberdir. Feküdüte hakkında bilgi vermez, rutin kullanımı önerilmez.

Antimülleryan Hormon (AMH): TGF- β ailesine mensup glikoprotein yapıdaki hormondur. Küçük preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Atretik foliküller ve teka hücreleri üretmez. Gonadotropinden bağımsız foliküler büyüme evrelerinde salınması, diğer over rezerv testlerinden en büyük avantajıdır. Bu nedenle siklüs içinde ve siklüsler arası farklılık göstermez. Bunun nedeninin büyüyen küçük preantral foliküllerin sürekli olmasıdır. İlerleyen yaşla beraber primordial folikül havuzunun azalması ile AMH düzeyleri düşer ve menopozda ölçülemeyecek düzeylere iner. ART siklüslerinde AMH seviyesi oosit sayısı ile koreledir. Düşük ve aşırı overyan cevabı belirlemede en iyi markıdır. Kesin eşik değeri olmamakla beraber AMH'ın < 1 ng/ml'den düşük değerleri kötü embryo kalitesi, zayıf overyan yanıt ve kötü gebelik sonuçları ile beraberdir.¹⁹ AMH'ın 3.5 ng/ml'den yüksek değerleri de artmış OHSS riski ile beraberdir. Düşük AMH seviyeleri kötü overyan yanıt açısından oldukça spesifik ancak gebelik şansını yansıtmaz. AMH değerleri oral kontraseptif kullanımında, GnRH agonisti kullanımında, obezitede, hipogonadotropik hipogonadizmden etkilenebilir. Bu durumlarda normalden düşük AMH seviyeleri belirlenebilir. Preovulatuvar dönemde de AMH bakılmasının, normalden daha yüksek AMH değerlerinin tespit edilmesine neden olabileceği gösterilmiştir (23). Bir çalışmada erken foliküler dönem AMH bakılması önerilmiştir.²³

DİNAMİK TESTLER

Klomifen sitrat challenge testi (CCCT): Klomifen sitrat challenge testi için 3. Gün FSH ve E2 ölçülür. Takiben 5.-9. Günler arası 100 mg klomifen sitrat / gün kullanılır. 10. Gün FSH değeri tekrar ölçülür.

İleri yaştaki kadınlarda daha az folikül kohorta gi-recek, daha düşük E2 ve inhibin-b üretilecek, klomifene bağlı FSH artışı üzerine daha az negatif feedback olacaktır. Sonuç olarak azalmış over rezervi olan hastada daha yüksek FSH değerleri tespit edilecektir. CCCT'in ART uygulaması öncesi düşük over rezervini tahmini için yapılan bir meta-analizde, onuncu gün FSH'nın 3. Gün FSH'a göre daha yüksek sensitivite ve spesifitesi olduğu gösterilmiştir.²⁴ AMH ve antral folikül sayısının (AFC) kullanımından sonra CCCT kullanımı azalmıştır.

GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST): Siklüsün 2. veya 3. Günü 1 mg löprolid asetat subkutan verilir. 24 saat sonra E2, FSH, LH, inhibin b bakılır. E2 de olan artış kohortun büyüklüğü ile ilgilidir, over rezervi az ise artış az olacaktır.

Ekzojen FSH Overyan Rezerv Testi (EFORT): Siklüsün 3.günü 300 IU FSH subkutan uygulanır. 24 saat sonra E2 ve inhibin b artışına bakılır.

ULTRASONOGRAFİK TESTLER

Antral Folikül Sayısı (AFC): Her iki overde erken foliküler dönemde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile tespit edilen antral foliküllerin toplamına eşittir. Histolojik olarak antral folikül sayısı primordial folikül sayısı ile orantılıdır. Bu nedenle AFC over rezervi konusunda dolaylı ama değerli bilgi vermektedir. Total AFC 'nin 3-4 arasında olması AOR için %73-100 spesifite, %9-73 sensitiviteye sahiptir.²⁵AFC; over rezervini ve stimülasyona yanıtı iyi gösterir. Oosit kalitesi, ART sonrası gebelik sonuçlarını öngörmez.

Over Volümü: Yaşa bağlı olarak primordial folikül hacmi, dolayısıyla over hacmi azalır. Hacmin < 3 ml' den veya over çapını <2 cm' den az olması sitümulasyona yanıtın kötü olacağını %80-90 spesifite ve %11-80 sensitivite ile belirler.^{26,27}

Overyan Vaskülarite: Erken foliküler fazda düşük pulsatilite indeksi over rezervinin yeterli olduğunu gösterir, klinik kullanımı sınırlıdır..

Uterin Faktör: Uterusun anatomik ve fonksiyonel anomalileri infertilitenin sık olmayan nedenlerini oluşturmaktadır. Uterus ultrasonografi, 3-boyutlu ultrasonografi, manyetik rezonans inceleme gibi tanısal testlerle değerlendirilir. Bu tanısal

işlemler uterusun boyutu, şekli ve uterusu leiomyom gibi yer kaplayan lezyonların gösterilmesinde oldukça iyidir. Uterin kavitenin şeklinin değerlendirilmesinde histerosalpingografi (HSG) faydalıdır, ancak kavite içi yer kaplayan lezyonlarda (submukozal myom veya polip, vb.) sonohisterografi, HSG'den üstündür.^{28,29} Kavite içi yer kaplayan lezyon değerlendirilmesinde ise histereskopi ise altın standart olan yöntemdir. HSG'de uterusun konjenital anomalilerin tanısı (septat uterus, unicornu uterus, bicornu uterus) konabilir. Ancak septat uterus ve bicornu uterus ayırıcı tanısında 3-boyutlu USG veya MRI kullanımı gerekebilir.

Tubal ve Peritoneal Faktörler: İnfertil çiftlerde kadın faktörünün %20'sini tubal ve peritoneal nedenler oluşturmaktadır. Tubal patensinin gösterilmesi infertilite araştırılmasında önemli basamaklardan biridir. HSG, histerosalpingokontrast sonografi ve laparoskopi tubal patensinin gösterilmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. HSG'nin avantajları; uterusun kavitenin şekli hakkında bilgi verebilmesi ve peritoneal çevreyi değiştirerek fekundabiliteyi arttırabilmesidir. HSG'nin en büyük dezavantajı flüoroskopi ihtiyacının olması, işlem sırasında ağrıya neden olması, endometriosis ve overyan adezyonlar gibi peritoneal çevre hakkında bilgi verememesidir. Ayrıca HSG, distal tubal obstrüksiyon açısından yanlış pozitif oranı yüksek değilken, proksimal tubal oklüzyonlarda %15 yanlış pozitifliği mevcuttur. Bu durumun genelde nedeni proksimal tubal spazmdir ve tanının doğrulanması için selektif tubal kateterizasyon veya laparoskopi gibi ek tanısal işlemlere ihtiyaç vardır. Laparoskopinin HSG'ye temel üstünlüğü tubal ve peritoneal hastalıklar açısından daha yüksek sensitiviteye ve spesifiteye sahip olmasıdır, ayrıca endometriosis ve peritoneal hastalıkları gösterebilmesidir ve tanı anında hastalığa

müdahale edilebilme olanağının olmasıdır. Histerokontrast sonografi, içerisinde albümin, galaktoz, lipid ve polimer gibi maddelerin bulunduğu mikroköpürcük içeren sıvının endometrial kaviteye verilmesi ve bu sıvının tubaların geçişinin ultrasonografi (USG) ile tespit edilmesi esasına dayanır. HSG'ye göre avantajları ofis şartlarında yapılabilmesi, daha az ağrılı olması ve uterusun kavitenin daha iyi değerlendirilebilmesidir.^{30,31} Bu işleme benzer olarak kaviteye sadece serum fizyolojik verilerle douglasta sıvının izlenmesi en azından bir tubanın açık olduğunu gösteren basit, ofis şartlarında yapılabilecek işlemlerden biridir. Klamidya antikor testi infertilite nedeniyle başvuran hastalarda HSG çektirmek istemeyen veya pelvik inflamatuvar hastalık, seksüel yolla bulaşan hastalıklar açısından risk altında olmayan popülasyonda negatif gelmesi üzerine yüksek ihtimalle tubal patolojinin elemesini sağlar. Klinik kullanımı sınırlı olsa da Klamidya antikorunun testi (KAT) tubal patoloji ile ilişkilidir. KAT, distal tubal hastalıklarda, laparoskopiyeye oranla orta derece sensitivite (%40-50) ve pozitif prediktif değere (%60) sahipken, yüksek derecede negatif prediktif değere (%80-90) sahiptir.^{32,33}

Servikal Faktörler: Sağlıklı ve fonksiyonel bir servikal mukus fertilitenin devamı için önemlidir. Serviks muayenesi infertil kadın muayenesinin önemli bir basamağıdır. Tespit edilen servikal anomaliler veya kronik servisit gibi hastalıklar tedavi edilmelidir. Ancak beklenen ovulasyondan kısa bir zaman önce, koit sonrası yapılan ve sperm ile servikal mukus ilişkisini inceleyen postkoital test artık (PCT) servikal faktör incelemesinde geleneksel bir yöntemdir. Ancak PCT sübjektif ve tekrar edilebilirliği zor bir test olduğundan günümüzde rutin infertilite değerlendirilmesinde önerilmemektedir.^{34,35}

KAYNAKLAR

1. Chandra A, Stephen EH. Impaired fecundity in the United States: 1982-1995. *Fam Plann Perspect* 1998;30(1):34-42.
2. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982-2010. *Natl Health Stat Report* 2014(73):1-21.
3. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve sağlık araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi nüfus etütleri enstitüsü, sağlık bakanlığı ana çocuk sağlığı ve aile planlaması genel müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TUBİTAK, Ankara, Türkiye.
4. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-9.
5. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1517-21.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e18-25.
7. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*. 1991;56(2):192-3.
8. Munster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle--a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(5):422-9.
9. Filicori M, Butler JP, Crowley WF, Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest*. 1984;73(6):1638-47.
10. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle ("ovulation") derived from treated and untreated conception cycles. *Fertil Steril*. 1982;37(3):355-60.
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive E, Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100(3):631-7.
12. McCarthy JJ, Jr., Rockette HE. Prediction of ovulation with basal body temperature. *J Reprod Med*. 1986;31(8 Suppl):742-7.
13. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1273-7.
14. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139(6):636-9.
15. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122(2):262-3.
16. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1333-43.
17. Coutifaris C, Myers ER, Guzik DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1264-72.
18. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):242-53.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17.
20. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
21. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT, Jr. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*. 1994;62(2):257-62.
22. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718.
23. Pankhurst MW, Chong YH. Variation in circulating antimüllerian hormone precursor during the periovulatory and acute postovulatory phases of the human ovarian cycle. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1238-43 e2.
24. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril*. 2006;86(4):807-18.
25. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005;83(2):291-301.
26. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*. 2007;22(3):778-85.
27. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*. 2002;17(1):118-23.
28. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril*. 2000;73(2):406-11.
29. Salle B, Gaucherand P, de Saint Hilaire P, Rudigoz RC. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions. *J Clin Ultrasound*. 1999;27(3):131-4.
30. Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. The validity of air and saline hysterosalpingo-contrast sonography in tubal patency investigation before insemination treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;132(1):83-7.
31. Lim CP, Hasafa Z, Bhattacharya S, Maheshwari A. Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum Reprod*. 2011;26(5):967-71.
32. Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Devroey P. The role of transvaginal ultrasonography in the detection of pelvic pathologies in the infertility workup. *Hum Reprod*. 1998;13(2):330-3.
33. den Hartog JE, Morre SA, Land JA. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: Immunogenetic aspects and serological screening. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):719-30.
34. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):615-20.
35. Oei SG. The postcoital test: a controversial investigation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77(2):123-4.
36. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf;2010. Accessed November 2014.